

**Universidad CEU Cardenal Herrera**

**Departamento de Ciencias Biomédicas**



Ritmo Circadiano de secreción de  
Melatonina en niños con Trastorno por  
Déficit de Atención con Hiperactividad  
(TDAH)

TESIS DOCTORAL

Presentada por:  
Inmaculada Pitarch Castellano  
Dirigida por:  
Francisco Javier Puertas Cuesta  
Salvador Mérida Donoso

VALENCIA  
2016





MEMORIA PRESENTADA PARA LA OBTENCIÓN DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA POR:

**D<sup>a</sup> INMACULADA PITARCH CASTELLANO**

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Médico Especialista en Pediatría y áreas específicas por el Hospital Universitario La Fe de Valencia. Acreditación en Neurología Pediátrica por la Sociedad Española de Pediatría. Suficiencia Investigadora por la Universidad Autónoma de Barcelona.

DIRIGIDA POR:

**Dr. D. FRANCISCO JAVIER PUERTAS CUESTA**

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia. Médico Especialista en Neurofisiología por el Hospital Universitario La Fe de Valencia. Diplomado en Medicina del sueño por Universidad de Montpellier. Profesor asociado Universidad de Medicina de Valencia. Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad CEU Cardenal Herrera de Valencia.

**Dr. D. SALVADOR MÉRIDA DONOSO**

Licenciado en Farmacia por la Universidad de Valencia. Doctor en Farmacología por la Universidad CEU Cardenal Herrera. Profesor áreas de Anatomía y Fisiología UCH-CEU. Miembro del grupo de investigación "Mecanismos fisiopatológicos y de protección en enfermedades oculares" y del grupo de investigación en "Bioética" de la UCH-CEU.

Valencia, 2016



A la atención del Director/a del Departamento de CIENCIAS BIOMÉDICAS  
D.D<sup>a</sup> VERÓNICA VESES JIMENEZ

Por la presente le comunico que, como Director/es de la Tesis Doctoral presentada por:  
D.D<sup>a</sup> INMACULADA PITARCH CASTELLANO

cuyo título es: 

RITMO CIRCADIANO DE SECRECIÓN DE MELATONINA EN NIÑOS CON TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD ( TDAH):
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

que considero/amos que el trabajo realizado ha sido satisfactorio y por ello solicito/amos que se proceda a tramitar su presentación, lectura y defensa dentro del Departamento de CIENCIAS BIOMÉDICAS  
de acuerdo con la Normativa establecida.

Atentamente

VALENCIA a 07 de ENERO de 20 16

Dr.D/Dra.Dña. FRANCISCO J. PUERTAS CUESTA Dr.D/Dra.Dña. SALVADOR MÉRIDA DONOSO Dr.D/Dra.Dña. \_\_\_\_\_

Nombre y firma de el /los Director/es de la Tesis Doctoral



El presente estudio ha sido financiado gracias a una Beca de Investigación concedida por la Comisión de Investigación y Docencia del Departamento de Salud de La Ribera, de la Consellería de Sanitat de la Generalitat Valenciana.

**Algunos resultados preliminares de este estudio han sido dados a conocer a la comunidad científica mediante las siguientes comunicaciones:**

1. Orts JA, **Pitarch I**, Muñoz S, Marin M. Dim light melatonin onset in healthy children. *Clinical Biochemistry*. 2011; 44; 520-549.
2. S. Górriz Pintado, **I. Pitarch Castellano**, J.A. Orts Costa, F.J. Puertas Cuesta. Optimum cut-off value of salivary melatonin to discriminate between ADHD children and a control group. *Biochimica Clinica*. 2013: vol 37; S383.
3. **I. Pitarch Castellano**, F. Puertas Cuesta, A. Perez Pitarch. Sleeping disorders related with alterations of melatonin secretion circadian rhythm. *Sleep Medicine 14S* (2013) e93–e164.
4. S. Górriz Pintado, **I. Pitarch Castellano**, J.A. Orts Costa, E. Tárrega Roig, F.J. Puertas Cuesta. Im light melatonin onset assessed with only two timed salivary samples. *Biochimica Clinica*. 2013: vol 37; S383.
5. **I. Pitarch Castellano**, F. Puertas Cuesta, A. Perez Pitarch. Salivary determination of dim light melatonin onset as a tool in attention deficit hyperactivity disorder diagnosis. *Sleep Medicine 14S* (2013) e93–e164.





# AGRADECIMIENTOS

## **Agradecer a mi familia el apoyo y la comprensión....**

A mi marido por la resignación, la ayuda incondicional y por todo ese tiempo que no le dediqué.

A mis dos hijas M<sup>a</sup> Carmen y Ángela, que saben perfectamente que cada cosa que obtenemos en la vida no llega como un regalo... llega como recompensa al esfuerzo que hacemos por alcanzarla.

A mis padres que desde niña me enseñaron el valor del estudio, sus recompensas y me transmitieron el espíritu de superación. Y a mi hermana y su familia por infundirme autoestima para finalizar este trabajo.

**Agradecer a mis compañeros en el Hospital su ayuda en la realización de esta Tesis Doctoral,** para poder compaginar la asistencia clínica con la investigación.

Y finalmente **quiero dar las gracias a todas las familias que han colaborado en el presente estudio y al Hospital Universitario de La Ribera,** en el que trabajé durante diez años (2002-2012), por la Beca de Investigación con la que se ha financiado todo el material de laboratorio.

*La experiencia del mundo no consiste en el número de cosas que se han visto,*

*sino en el número de cosas sobre las que se ha reflexionado con fruto.*

*Gottfried Leibniz (1646-1716)*



# ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.....	3
1.1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DEL TDAH.....	4
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	6
1.1.3. ETIOLOGÍA.....	8
1.1.3.1. ESTUDIOS GENÉTICOS.....	8
1.1.3.2. ESTUDIOS AMBIENTALES.....	9
1.1.3.3. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN.....	10
1.1.3.4. ESTUDIOS NEUROQUÍMICOS.....	11
1.1.3.5. ESTUDIOS NEUROFARMACOLÓGICOS.....	12
1.1.3.6. ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS.....	12
1.1.4. CLÍNICA DEL TDAH.....	13
1.1.4.1. DÉFICIT DE ATENCIÓN.....	13
1.1.4.2. HIPERACTIVIDAD.....	14
1.1.4.3. IMPULSIVIDAD.....	14
1.1.4.4. OTROS SÍNTOMAS DEL TDAH.....	15
1.1.5. DIAGNÓSTICO.....	17
1.1.5.1. DIAGNÓSTICO DEL TDAH.....	18
1.1.5.2. DIAGNÓSTICO DE LA COMORBILIDAD.....	21
1.1.5.3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO.....	21
1.1.6. TRATAMIENTO.....	21
1.1.6.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.....	22
1.1.6.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO.....	24
1.1.6.3. RECOMENDACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO DEL TDAH...	25
1.2. INTRODUCCIÓN A LA CRONOBIOLOGÍA.....	26
1.2.1. PROPIEDADES FUNDAMENTALES DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS.....	26
1.2.1.1. TERMINOLOGÍA Y MÉTODOS DE ANÁLISIS.....	27
1.2.2. RITMOS CIRCADIANOS.....	28
1.2.3. RITMO VIGILIA-SUEÑO.....	29
1.2.4. MECANISMOS RESPONSABLES DEL FENÓMENO DEL SUEÑO.....	31
1.3. LA GLÁNDULA PINEAL.....	32
1.3.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA GLÁNDULA PINEAL.....	32
1.3.2. ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA PINEAL.....	35

1.3.3.	SÍNTESIS DE INDOLAMINAS EN LA GLÁNDULA PINEAL.....	35
1.3.4.	LA MELATONINA.....	36
1.3.4.1.	SECRECIÓN DE MELATONINA CON LA EDAD.....	37
1.3.4.2.	FUNCIONES DE LA MELATONINA.....	38
1.3.5.	TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO DEL SUEÑO.....	42
1.3.6.	DIM LIGHT MELATONIN ONSER (DMLO) .....	43
1.3.6.1.	UTILIDAD CLÍNICA DEL DLMO .....	45
1.4.	REVISIÓN DEL SUEÑO EN EL NIÑO CON TDAH.....	46
1.4.1.	PREVALENCIA DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO EN LOS NIÑOS CON TDAH.....	47
1.4.2.	TRASTORNOS DEL SUEÑO ASOCIADOS AL TDAH.....	48
1.4.3.	SUBTIPOS DE TDAH.....	50
1.4.4.	ARQUITECTURA DEL SUEÑO EN LOS NIÑOS CON TDAH.....	51
1.4.5.	RENDIMIENTO ACADÉMICO.....	53
1.4.6.	FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL TDAH.....	55
1.4.7.	FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO.....	58
1.4.8.	FENOTIPOS DEL SUEÑO EN EL TDAH.....	61
2.	<b>JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....</b>	63
2.1.	MOTIVACIONES DEL TRABAJO.....	65
2.2.	PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.....	66
2.3.	HIPÓTESIS.....	66
2.4.	OBJETIVOS.....	66
3.	<b>MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	67
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	69
3.1.1.	DEFINICIÓN DE CASO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	69
3.1.2.	DEFINICIÓN DE CONTROL. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	69
3.1.3.	RECLUTAMIENTO DE LA MUESTRA.....	69
3.1.4.	VARIABLES A ESTUDIAR.....	71
3.2.	METODOLOGÍA.....	71
3.2.1.	DATOS ANTROPOMÉTRICOS.....	72
3.2.2.	DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO.....	72
3.2.3.	DIAGNOSTICO DEL TDAH.....	72

3.2.4.	EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.....	72
3.2.5.	EVALUACIÓN NEUROPEDIÁTRICA.....	73
3.2.6.	DETERMINACIÓN CUANTITATIVA D MELATONINA EN SALIVA POR ELISA.....	74
3.2.6.1.	MATERIAL UTILIZADO.....	74
3.2.6.2.	RECOGIDA DE MUESTRAS Y CONSERVACIÓN.....	75
3.2.6.3.	PRINCIPIO Y PROCEDIMIENTO ANALÍTICO.....	76
3.2.6.4.	CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS Y CONTROL DE CALIDAD DE LA DETERMINACIÓN.....	78
3.2.7.	CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.....	80
3.2.8.	SERVICIOS IMPLICADOS EN EL ESTUDIO.....	81
3.2.9.	MATERIAL.....	81
3.2.9.1.	MATERIAL INVENTARIABLE.....	81
3.2.9.2.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	81
3.2.9.3.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.....	82
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>83</b>
4.1.	RESULTADOS GENERALES DESCRIPTIVOS.....	85
4.1.1.	DATOS DEMOGRÁFICOS DE LA MUESTRA.....	85
4.1.1.1.	EDAD.....	85
4.1.1.2.	SEXO.....	87
4.1.2.	SOMATOMETRÍA.....	88
4.1.3.	COCIENTE INTELECTUAL.....	88
4.1.4.	SUBTIPOS DE TDAH SEGÚN DSM-IV-TR.....	88
4.1.5.	COMORBILIDAD.....	90
4.2.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.....	91
4.2.1.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE TS Y TDAH.....	91
4.2.1.1.	MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE.....	91
4.2.1.2.	MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE.....	94
4.2.2.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE TS Y DMLO.....	95
4.2.3.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE TDAH Y DMLO.....	114
4.2.4.	ESTUDIO DEL VALOR DE LA REALIZACIÓN DEL DMLO EN EL DIAGNÓSTICO DEL TDAH.....	118
<b>5.</b>	<b>DISCURSIÓN.....</b>	<b>119</b>

5.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	122
5.1.1.	EDAD.....	122
5.1.2.	SEXO.....	122
5.1.3.	ÍNDICE DE MASA CORPORAL.....	122
5.1.4.	COCIENTE INTELECTUAL.....	123
5.1.5.	SUBTIPOS DE TDAH.....	123
5.1.6.	COMORBILIDAD.....	123
5.2.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL OBJETIVO PRIMARIO.....	124
5.3.	ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	125
5.3.1.	DETERMINAR LOS TS QUE SE ASOCIAN AL TDAH.....	125
5.3.2.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LOS TS Y LAS ALTERACIONES DEL DMLO EN LOS NIÑOS CON TDAH.....	134
5.3.3.	ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LOS SUBTIPOS DE TDAH CON LAS ALTERACIONES DEL DMLO.....	137
6.	<b>CONCLUSIONES</b> .....	143
7.	<b>ANEXOS</b> .....	147
7.1.	CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	149
7.2.	TABLAS DE CRECIMIENTO PARA NIÑOS ESPAÑOLES.....	150
7.3.	EVALUACIÓN DE LA MADURACIÓN SEXUAL. ESTADIOS DE TANNER.....	152
7.4.	VERSIÓN ESPAÑOLA DEL PEDIATRICS SLEEP QUESTIONNAIRE.....	153
7.5.	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DSM-IV-TR PARA EL TDAH.....	156
7.6.	FOLLETO INFORMATIVO DE INSTRUCCIONES DE RECOGIDA DE MUESTRAS....	157
7.7.	RESULTADOS DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LA MUESTRA.....	158
7.8.	RESULTADOS DETERMINACIÓN DE MELATONINA SALIVAR (pg/ml) SEGÚN TIEMPOS Y CÁLCULO DEL DMLO.....	164
8.	<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	171

# ÍNDICE TABLAS

TABLA 1: Vías que contribuyen a la expresión de los síntomas del TDAH.....	3
TABLA 2: Comorbilidad en el TDAH.....	17
TABLA 3: Criterios DSM-IV-TR para el TDAH.....	18
TABLA 4: Criterios de Investigación CIE-10 para el trastorno hiperactivo.....	20
TABLA 5: Tratamiento farmacológico para el TDAH.....	22
TABLA 6: Estudios sobre prevalencia TS en niños TDAH.....	47
TABLA 7: Metaanálisis comparando el sueño en niños TDAH con controles.....	49
TABLA 8: Detalles de la población en 2011 del Departamento 11 de Salud de la Comunidad Valenciana.....	70
TABLA 9: Distribución de edad en intervalos de 1 año.....	85
TABLA 10: Valores estadísticos referentes a la edad.....	86
TABLA 11: Distribución general de la muestra por sexo.....	87
TABLA 12: Distribución casos/controles por sexo.....	87
TABLA 13: Valores del IMC.....	88
TABLA 14: Distribución del CI en los casos.....	88
TABLA 15: Subtipos de TDAH en la muestra.....	89
TABLA 16: Modelo de regresión logística univariante (asociando cada TS de forma individual con el TDAH).....	93
TABLA 17: Modelo de regresión logística multivariante (asociando los TS de forma conjunta con el TDAH).....	94
TABLA 18: Relación de TS en niños con TDAH con DMLO alterado.....	114





# ÍNDICE FIGURAS

FIGURA 1: Evolución terminológica del trastorno.....	6
FIGURA 2: Locus y Genes implicados en el TDAH.....	9
FIGURA 3: Síntomas principales o nucleares del TDAH.....	13
FIGURA 4: Características clínicas fundamentales del TDAH.....	16
FIGURA 5: Parámetros que caracterizan a un ritmo biológico.....	27
FIGURA 6: Localización de los Núcleos Supraquiasmáticos.....	28
FIGURA 7: Ritmo de la melatonina como reloj (medida de la hora del día) y calendario (medida del día del año).....	29
FIGURA 8: 5-metoxi-N-acetiltriptamina.....	34
FIGURA 9: Situación anatómica de la glándula pineal.....	35
FIGURA 10: Síntesis de melatonina a partir de triptófano en el pinealocito.....	36
FIGURA 11: Secreción de melatonina con la edad.....	38
FIGURA 12: Secreción de melatonina a lo largo del día.....	44
FIGURA 13: Determinación del DMLO a partir de 5 muestras horarias de sangre, orina o saliva.....	44
FIGURA 14: Ensayo ELISA.....	76
FIGURA 15. Curva típica de melatonina en saliva por ELISA.....	77
FIGURA 16: Analizador Dynex DSV™.....	78
FIGURA 17: Casos y controles de la muestra.....	85
FIGURA 18: Distribución general de la muestra por edad.....	86
FIGURA 19: Distribución casos/controles por edad.....	86
FIGURA 20: Representación de la distribución general de la muestra por sexo.....	87
FIGURA 21: Representación de la distribución casos/controles por sexo.....	87

FIGURA 22: Distribución numérica de subtipos de TDAH.....	89
FIGURA 23: Distribución numérica de TDAH según sexo.....	89
FIGURA 24: Distribución del Trastorno de conducta en los TDAH.....	90
FIGURA 25: Gráfica del análisis de los Componentes Principales.....	116,139

# ABREVIATURAS

**CI:** Cociente Intelectual.

**CPF:** Corteza Prefrontal.

**DA:** Dopamina.

**DLMO:** *Dim Light Melatonin Onset*.

**LDX:** Lisdexanfetamina Dimesilato.

**n-3 PUFA:** Ácidos grasos omega 3.

**NA:** Noradrenalina.

**NSQ:** Núcleos Supraquiasmáticos.

**MPE:** Movimientos Periódicos de Extremidades.

**MSLT:** Test de Latencias Múltiples del Sueño.

**MTF:** Metilfenidato.

**PCI:** Parálisis Cerebral Infantil.

**PSG:** Polisomnografía.

**PSQ:** *Pediatric Sleep Questionnaire*.

**SAOS:** Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño.

**SNA:** Sistema Nervioso Autónomo.

**SNC:** Sistema Nerviosos Central.

**SPI:** Síndrome de Piernas Inquietas.

**TCE:** Traumatismo Craneoencefálico.

**TDAH:** Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad.

**TDAH-C:** Subtipo Combinado.

**TDAH- HI:** Subtipo Hiperactivo-Impulsivo.

**TDAH- I:** Subtipo Inatento.

**TRS:** Trastorno Respiratorio del Sueño.

**TS:** Trastornos del Sueño

# **1. INTRODUCCIÓN**



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. TRASTORNO POR DÉFICIT DE ATENCIÓN CON HIPERACTIVIDAD.

El Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) presenta tres síntomas nucleares o centrales: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad, pero además asocia numerosos problemas como son el bajo rendimiento académico, las dificultades de relación interpersonal y la baja autoestima. El problema puede superarse durante la infancia o seguir presentando sus síntomas durante la adolescencia y edad adulta, por esto es de gran importancia su diagnóstico y tratamiento precoz para poder modificar su desarrollo educacional y psicosocial.

El TDAH no es un trastorno de atención por sí mismo, sino que se produce por un fallo en el desarrollo del circuito cerebral que regula el autocontrol. Estos niños presentan un déficit en la inhibición de la conducta que daña otras funciones cerebrales cruciales para mantener la atención. En 1997 el psicólogo Rusell Barkley (Barkley RA 1997) propuso el modelo de las funciones ejecutivas para dar explicación a los déficits cognitivos y conductuales de los TDAH. Esta teoría predice que la deficiencia en la inhibición de la conducta que caracteriza a estos niños disminuye la realización efectiva de las cuatro funciones ejecutivas, que son las que permiten el autocontrol y el dirigir la conducta hacia una meta.

La corteza prefrontal (CPF) es la encargada de regular las funciones ejecutivas y cuando existen anomalías (déficit en su desarrollo, estructura, función o en sus conexiones con otras regiones del cerebro) estas se alteran. Las funciones ejecutivas incluyen las capacidades cognitivas empleadas en situaciones en las que el sujeto debe realizar una acción final, no rutinaria o poco aprendida, que exige inhibir las respuestas habituales, planificar y tomar decisiones y que precisa del ejercicio de la atención consciente. Se desconocen las causas directas de las dificultades que experimentan estos niños, aunque es importante destacar que no es una enfermedad unitaria, sino que diferentes vías contribuyen a la expresión de sus síntomas (TABLA 1):

**CPF** (regulación de las habilidades mentales para mantener la atención y controlar la conducta)

**NEUROTRANSMISORES** (desempeñan un papel crítico en la actividad de la CPF)

**GENÉTICA**

**AMBIENTE**

**TABLA 1: Vías que contribuyen a la expresión de los síntomas del TDAH.**

### 1.1.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS TDAH.



Heinrich Hoffman (1809-1894): Médico alemán que realizó la *primera descripción de un trastorno de conducta en la infancia*, describiendo en 1845 a su hijo Phill el "intranquilo o inquieto", similar a lo que hoy conocemos como TDAH.



George Frederick Still (1868-1941): Pediatra británico que realizó la *primera descripción científica* de veinte casos de niños que presentaban una clínica similar a lo que hoy llamamos TDAH. Fue en 1902 ante el Royal College of Medicine, haciendo referencia a Phill el inquieto.



Charles Bradley: En 1937, este psiquiatra administró *Benzedrina®* (una anfetamina) en un intento de aliviar los dolores de cabeza de los niños, sin embargo observó un *efecto inesperado en el comportamiento*: mejora del rendimiento escolar, las interacciones sociales y las respuestas emocionales.



Stella Chess (1914-1993): Psiquiatra que introdujo el *síndrome del niño hiperactivo* en la década de los 60, enfocándolo como un diagnóstico evolutivo. Inicio a los 3-4 años, con agravamiento entorno a los 6 años, para después iniciarse una mejoría progresiva hasta prácticamente su resolución, en la mayor parte de los casos al final de la adolescencia.



Rusell A. Barkley : Psicólogo que en 1997 propone el *modelo de las funciones ejecutivas*, que explica los déficits cognitivos y conductuales de los pacientes TDAH. Comprende cinco funciones ejecutivas básicas que hacen posible que individuo sea capaz de reconocer y controlar sus acciones para dirigirlas a la consecución de un objetivo.

La primera descripción de un trastorno de conducta hiperkinética se deben al médico alemán Heinrich Hoffman, quien describió en 1845 a su hijo Phill como "el intranquilo o inquieto". Aunque la primera descripción científica se debe al pediatra británico George Frederick Still, cuando en 1902 presentó ante el *Royal College of Medicine* veinte casos de niños que presentaban una clínica similar a lo que hoy llamamos TDAH. Los describió como niños con intelecto normal pero que padecían un defecto temporal o permanente del "control moral". Relacionó la hiperactividad con los problemas de aprendizaje y estaba convencido de que el trastorno hiperactivo era debido a una Lesión Cerebral. Distinguió tres tipos: aquellos que presentaban grandes lesiones cerebrales, los que no presentaban lesiones pero tenían antecedentes de traumatismo craneoencefálico (TCE) o



encefalitis y aquellos cuya hiperactividad no podía ser atribuida a ninguna causa evidente (Bywaters EG 1994).

Las teorías clínicas de este autor tomaron gran fuerza cuando se observaron niños y adultos con una clínica parecida al síndrome hipercinético como consecuencia de la encefalitis epidémica de 1908. Los casos que apoyaban esta hipótesis fueron descritos sucesivamente por Hohman en 1922 y por Strecker y Ebaugh en 1923. Sin embargo, investigaciones posteriores no pudieron ratificar estos datos, dando lugar a que Smith en 1926 propusiera con éxito abandonar el término de Síndrome de Lesión Cerebral por el de Lesión Cerebral Mínima (Smith GE 1926).

En 1937 a raíz de los buenos resultados terapéuticos obtenidos con anfetaminas tras la administración de Bazedrina® a niños con trastornos comportamentales por C. Bradley, se inicia una revolución en el conocimiento con crecientes trabajos científicos que investigaban la relación entre neurobiología e hiperactividad, considerado como un trastorno exclusivo de la infancia que desaparecía con la maduración de las estructuras cerebrales deficitarias (Bradley C 1957, Strohl MP 2011).

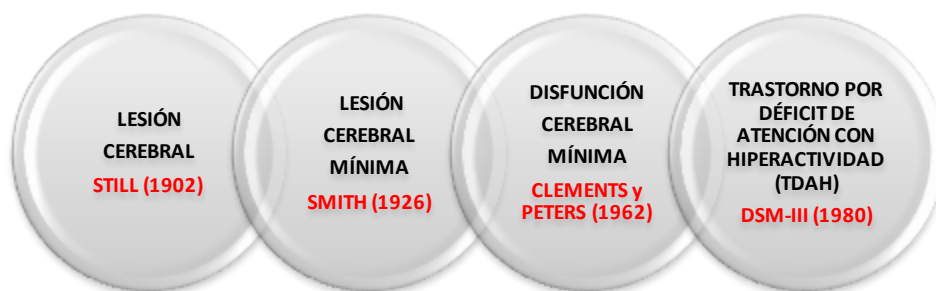
El término hiperkinesia o hipercinético es introducido en la literatura por Eisenberg L (1957). Laufer y Denhoff durante el mismo año distinguen entre Síndrome Hiperkinético y Síndrome Impulsivo-Hiperkinético, intentan resaltar la estrecha relación entre la impulsividad, la hiperactividad, el déficit atencional y las dificultades en el aprendizaje escolar (Laufer MW 1957). Por tanto, vemos como progresivamente y gracias a las nuevas posibilidades de los instrumentos de evaluación neuropsicológica, nos acercamos cada vez más a la conceptualización actual del TDAH. En 1960 Stella Chess introduce el síndrome del niño hiperactivo enfocándolo como un diagnóstico evolutivo, cuya clínica se inicia entorno al tercer o cuarto año de vida, con un agravamiento entorno a los 6 años, para después iniciarse una mejoría progresiva hasta prácticamente su resolución, en la mayor parte de los casos al final de la adolescencia (Chess S 1960).

Así se decide abandonar el término de Lesión Cerebral Mínima por el de Disfunción Cerebral Mínima, ya que no se consideraba suficiente la clínica para poder emitir el diagnóstico de lesión (Clements SD 1962). Por otra parte, se consideran indicadores de organicidad la presencia de alteraciones neurocognitivas específicas: percepción, lenguaje, conceptualización, memoria, atención y motricidad (Wender PH 1971).

En la década de los 70 se define la triada sintomática que define al cuadro: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad gracias a los avances en neuropsicología. Otro paso se da cuando Douglas en 1972 plantea que el síntoma principal de este trastorno es el déficit de atención y no la hiperactividad (Douglas VI 1972). Además empezó a tenerse en cuenta la posibilidad de que al menos una parte de los síntomas pudieran persistir en la edad adulta y se administró por primera vez Metilfenidato (MTF) en una muestra de adultos con síntomas de TDAH (Wood DR 1976).

El término TDAH surgió en 1980 con la aparición del DSM-III, tercera edición del Manual de diagnóstico y estadístico de la American Psychiatric Association (1980). Esta nueva clasificación de los trastornos mentales introduce la novedad de estar basado en estudios epidemiológicos previos, con criterios clínicos más rigurosos para el diagnóstico. Durante la década de los ochenta el DSM-III convivió con la CIE-9 (Sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud).

En la FIGURA 1 se muestra la evolución terminológica del Trastorno, con las diferentes nomenclaturas que ha adoptado desde su descripción hasta la actualidad.



**FIGURA 1: Evolución terminológica del trastorno.**

### **1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.**

El TDAH es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente de la infancia y también el trastorno crónico más prevalente en niños en edad escolar (American Academy of Pediatrics 2000, Sasot-Llevadot J 2015). Mucho más frecuente en varones que en mujeres, con proporciones que oscilan entre 4:1 y 9:1 (en función de si la población es general o clínica), diferencia que se acorta cuando nos referimos a adolescentes y aún más a los adultos. Se manifiesta de manera diferente según el sexo; las mujeres presentan mayores déficits cognitivos y alteraciones en las relaciones interpersonales y los hombres cursan con mayor agresividad e impulsividad. Estos datos ponen en evidencia que el TDAH está menos identificado en las niñas, posiblemente porque los problemas de conducta son menores generando menor ansiedad familiar (Arnold L 1996, Staller J 2006). Con frecuencia estos niños o adolescentes tienen mal rendimiento escolar a pesar de que su inteligencia es normal o superior al promedio (Betancourt-Fursow de Jiménez YM 2006).

La discordancia de estimaciones de prevalencia en los distintos trabajos ha sido explicada de diferentes maneras: por la variación histórica en los criterios diagnósticos, por la diversidad de instrumentos o puntos de corte empleados en los estudios, por el entorno clínico donde se extraen las muestras, por las diferencias socioculturales y finalmente por la existencia de peculiaridades y de factores de riesgo neurobiológico y psicosocial de las distintas colectividades (Narbona J 2001).

El abordaje diagnóstico del TDAH es principalmente clínico, apoyándose en la evaluación del comportamiento según diversas escalas. Las de mayor difusión son:

- **DSM-IV (Manual diagnóstico estadístico de la American Psychiatric Association):** de amplia utilización en la zona de influencia americana, define el TDAH, permite el diagnóstico incluso en presencia de comorbilidad y diferencia tres subtipos según la presentación de los síntomas. Según estos subtipos, el 60% cumple criterios de tipo combinado, el 30% del tipo inatento y tan solo el 10% de hiperactivo-impulsivo (Polanczyk G 2007). Los estudios de prevalencia aportan datos que se sitúan entre el 5 y el 9% de la población general.
- **CIE-10 (Clasificación Internacional de enfermedades de la OMS):** de utilización en Europa, define el trastorno hiperactivo basándose en criterios diagnósticos más restrictivos (puesto que exige de un nivel crítico de síntomas de inatención, hiperactividad e impulsividad) y no diferencia subtipos. Los estudios de prevalencia aportan datos que se sitúan entre el 1 y el 4% de la población general.

La controversia en los criterios de estas dos clasificaciones es una de las principales causas de las diferencias de los datos epidemiológicos en los distintos países, por ello se pensó que la prevalencia era mayor en Estados Unidos que en países Europeos. Faraone *et al.* (2003) después de revisar 20 estudios realizados en Estados Unidos y 30 estudios en otros países, revelaron que cuando se utilizan los mismos criterios y metodología, la prevalencia es similar en todos los países. Polanczyk *et al.* (2007) realizaron una meta-análisis (de enero de 1978 a diciembre de 2005) para determinar el papel de las características metodológicas en la variabilidad de los resultados obtenidos. Así después de una amplia revisión y análisis de publicaciones (9.105 artículos), incluyeron un total de 102 estudios que permitió seleccionar una muestra de 171.756 sujetos de todas las partes del mundo, a partir de la cual se estimó una **prevalencia mundial del TDAH del 5,29% (siendo la prevalencia en niños del 6,48% (4,62-8,35) y en adolescentes del 2,74% (2,04-3,45))**. Una vez más **no encontraron diferencias significativas entre Europa y Estados Unidos** y las fuentes de mayor variabilidad halladas se debieron a los distintos criterios diagnósticos (CIE-10 o DSM-IV).

Otro factor relevante es la comorbilidad asociada que puede añadir más confusión a la hora de establecer un diagnóstico adecuado. El TDAH es una enfermedad compleja que puede estar asociada con otros trastornos como el síndrome de Tourette, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), los trastornos del espectro autista (TEA), los trastornos del aprendizaje, la dislexia, la discalculia, la disgrafía, los trastornos del desarrollo de la coordinación, los trastornos de la conducta, los trastornos por ansiedad, la depresión y otros trastornos afectivos y el retraso mental (Heidbreder R 2015). Se calcula que entre el 35-65% de los TDAH puede presentar un trastorno de conducta oposicionista desafiante y el 20-25% un trastorno por ansiedad o afectivo (Artigas-Pallares J 2003) y va a ser el DSM-IV el que permite el diagnóstico incluso en presencia de comorbilidad (Miranda-Casas A 2004).

El factor étnico y socioeconómico ha sido menos estudiado hasta ahora, pero en el estudio multicéntrico de análisis por meta-regresión mencionado anteriormente, se obtiene diferencias

significativas entre la prevalencia obtenida en países africanos o de oriente medio (donde la prevalencia era considerada menor) comparada con europeos o norteamericanos. Sin embargo estas diferencias pueden deberse al pequeño número de estudios que se han llevado en los países más desfavorecidos (Polanczyk G 2007). Otros estudios no han encontrado diferencias significativas, como el realizado por Mullick y Goodman (Mullick MS 2005) en el que compararon la prevalencia de TDAH en una muestra de 992 niños de 10 años reclutados de áreas urbanas, rurales y barriadas pobres de Bangladesh, sin que se hallasen diferencias significativas de prevalencia. Se considera que el entorno cultural puede afectar al comportamiento del niño, así como las diferentes actitudes de los padres y de los clínicos, y los comportamientos socialmente tolerados pueden influir en el diagnóstico (Dwivedi KN 2005), aunque probablemente la prevalencia sea similar con la aplicación de criterios consistentes entre los diferentes grupos étnicos.

Finalmente, cabe destacar que la prevalencia del TDAH disminuye con la edad (Rodríguez-Quirós J 2009) con una clara relación entre el declinar de los síntomas y el envejecimiento. Hay una persistencia del TDAH en el adulto, aunque con variaciones respecto a la sintomatología.

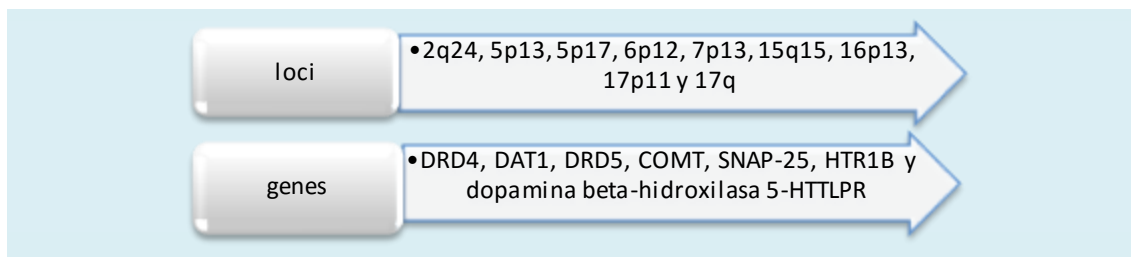
### **1.1.3. ETIOLOGÍA.**

La mayor parte de los datos existentes hasta la fecha permiten concluir que el TDAH es una entidad con una heredabilidad superior al resto de trastornos psiquiátricos, con unas bases fisiopatológicas establecidas tanto a nivel funcional como estructural y que afectan fundamentalmente a la neurotransmisión catecolaminérgica (con un papel prioritario de la dopamina (DA)) y del circuito frontoestriado (Correas Lauffer J 2009). La investigación está siendo cada vez más específica en el TDAH con unas líneas de investigación neurobiológicas definidas:

#### **1.1.3.1. ESTUDIOS GENÉTICOS.**

La evidencia de la fuerte implicación genética se sustenta en los estudios comparativos de gemelos homocigóticos y dicigóticos, estimándose una heredabilidad para el TDAH entre un 60 y un 91% (Thapar A 1999), superior a otros trastornos psiquiátricos con importante componente genético como son la esquizofrenia o la depresión. Se han realizado estudios de acoplamiento y de asociación y hasta hoy los datos más consistentes han implicado los siguientes loci y genes (FIGURA 2).

Estos genes están implicados en la vía de transmisión dopaminérgica (Lahti TA 2009) y de este modo contribuyen a la disfunción catecolaminérgica del TDAH (Sharp SI 2009). Los genes DAT1 y DRD4 son lo más replicados. El gen DAT1 fue uno de los primeros que se relacionó con el TDAH, también relacionado con el trastorno bipolar, está implicado en el transporte de la DA modulando la recaptación presináptica y el DRD4 se ha relacionado con los receptores de DA. La clave para entender la genética del TDAH es aceptar la considerable heterogeneidad, con diversos genes que tienen efectos en diversas familias y en diversos individuos (Artigas-Pallares J 2011, van Rooij D 2015).



**FIGURA 2. Loci y Genes implicados en el TDAH**

Los estudios de asociación de genoma completo no han dado resultados significativos. Se realizó una meta-análisis para aumentar su potencia estadística (Neale BM 2010) con un tamaño muestral final de 2.064 tríos, con 896 casos y 2455 controles, pero tampoco se obtuvieron asociaciones significativas en todo el genoma, aunque hay genes candidatos que podrían estar involucrados en el trastorno. Ya que el TDAH es un trastorno altamente heredable, los resultados negativos indican que los efectos de las variantes comunes de riesgo deben de forma individual ser muy pequeños o que otros tipos de variantes, por ejemplo las poco frecuentes, representan gran parte de la heredabilidad del desorden.

#### 1.1.3.2. ESTUDIOS AMBIENTALES

La expresión de los genes está modulada por la interacción genético-ambiental, en este sentido se han relacionado una serie de factores causales: tóxicos, lesionales o genético-sindrómicos.

Entre los factores prenatales se incluyen las malformaciones cerebrales, accidentes vasculares, infecciones, consumo de fármacos o sustancias tóxicas y problemas placentarios. El desarrollo del feto puede estar expuesto a una serie de toxinas ambientales que tienen consecuencias a largo plazo para el desarrollo neurológico, en este sentido Willians y Ross (2007) realizaron una revisión sistemática de la literatura con 2977 artículos de los que 95 cumplieron con los criterios adicionales de selección y 7 revisiones sistemáticas anteriores. Estudiando la exposición prenatal al plomo, bifenilos policlorados, mercurio, cocaína, alcohol, tabaco, marihuana, antidepresivos, radiación, opiáceos, esteroides, anfetaminas y caféina, resultó evidente que la exposición a toxinas durante el embarazo puede constituir una causa importante de morbilidad psiquiátrica.

Cualquier lesión extensa del Sistema Nervioso Central (SNC) puede cursar junto con otras manifestaciones específicas de la lesión con sintomatología de TDAH. Así hay que tener en cuenta: Parálisis Cerebral Infantil (PCI), infecciones del SNC, TCE, hidrocefalia, epilepsia, diversos síndromes genéticos que cursan con retraso mental y efectos secundarios de algunos fármacos. También se han implicado factores nutricionales como el déficit de hierro, el déficit de zinc y la posible implicación con los ácidos grasos omega 3 (n-3 PUFA).

Los niveles séricos de ferritina inferiores a 45 µgr/l se han asociado con los movimientos anormales durante el sueño en niños con TDAH (Cortese S 2009) y están indicados los suplementos con hierro.

Las investigaciones preliminares demuestran que muchos niños con TDAH tienen una concentración más baja del zinc (Dodig-Curković K 2009), cofactor esencial de más de 100 enzimas necesarios en el metabolismo de carbohidratos, ácidos grasos, proteínas y ácidos nucleicos. Factor importante en el metabolismo de neurotransmisores, prostaglandinas y para el mantenimiento de la estructura y función cerebral. La DA es uno de los factores más importantes de la fisiopatología del desorden de la hiperactividad y la melatonina es una hormona que tiene un papel importante en su regulación, precisando del zinc para su metabolismo. Por lo tanto, la suplementación del zinc a la nutrición o a la terapia, puede ser beneficiosa en niños de TDAH con déficit o concentración baja del zinc en plasma.

También se ha demostrado una asociación entre niveles bajos de n-3 PUFA y desórdenes hiperactivos y emocionales (Lavialle M 2010) debido a su papel en la regulación de la DA en los ganglios basales, implicados en el control de la locomoción y de la emoción. Además una dieta deficiente en n-3 PUFA se implica en los Trastornos del Sueño (TS) de los niños TDAH, ya que disminuye el ritmo de secreción de la melatonina, debilitando el funcionamiento del reloj circadiano endógeno (Lavialle M 2008).

### **1.1.3.3. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN**

Los datos convergentes de neuroimagen, neuropsicología, genética y estudios neuroquímicos apuntan a la participación de la red frontoestriada como factor principal en la fisiopatología del TDAH, encargada de planificar, dirigir, tomar decisiones y evaluar los resultados obtenidos de nuestras acciones. Esta red incluye la CPF lateral, la corteza cingulada anterior dorsal, el núcleo caudado y el putamen (Emond V 2009), aunque también existe evidencia de alteraciones estructurales y funcionales en otras regiones fuera de los circuitos frontoestriados, especialmente en cerebelo y en lóbulos parietales (Cherkasova MV 2009).

Diferentes estudios han informado de un menor tamaño de diversas estructuras cerebrales, sobre todo del cuerpo caloso, del núcleo caudado y del córtex frontal derecho (Castellanos FX 2002, Krain AL 2006). En conjunto el tamaño del cerebro en pacientes con TDAH es un 2,3% menor que en controles, mientras que los estudios de neuroimagen funcional sugieren que los individuos afectados activan zonas más difusa que controles durante la ejecución de tareas cognitivas y por otra parte, existe una hipoactivación de la corteza cingulada anterior dorsal, corteza frontal y ganglios basales (cuerpo estriado).

En los últimos años un cambio de perspectiva en los modelos etiológicos del TDAH se ha producido en concordancia con otros trastornos neuropsiquiátricos como la esquizofrenia y el autismo. Estos

modelos cambian el enfoque de anomalías cerebrales regionales a una disfunción en la organización de la distribución de la red. Se han realizado estudios de conectividad funcional durante los estados de reposo y de trabajo, así como sobre la conectividad estructural utilizando imágenes de tensor de difusión (Konrad K 2010) y hay pruebas convergentes de la patología de sustancia blanca y de la conectividad interrumpida anatómica en el TDAH. Estas alteraciones en la conectividad implican regiones frontales, ganglios basales y vermis cerebeloso (Krain AL 2006).

Al analizar estudios de magnetoencefalografía, neurofisiológicos y funcionales también se han visto diferencias en comparación con sujetos sanos: una alteración en fases muy tempranas del tratamiento de la información (antes de 200 ms), una pronta respuesta inmadura en la parte izquierda del lóbulo parietal inferior, así como en la circunvolución temporal postero-superior y una escasa reacción en la corteza cingulada anterior. Esto implica, que a pesar de que perciben los estímulos e incluso muestran una reacción más fuerte a estos, no los procesan como una señal interactiva en el sector de la corteza cingulada (Mulas F 2007).

#### **1.1.3.4. ESTUDIOS NEUROQUÍMICOS**

Los avances en neurobiología han ayudado a la comprensión del TDAH e inducen a pensar en la existencia de una desregulación catecolaminérgica en su etiología. Los niños TDAH asocian una menor función de la CPF, especialmente en el hemisferio derecho. La corteza de asociación prefrontal desempeña un papel crucial en la regulación de la atención, el comportamiento y las emociones, con el hemisferio derecho especializado para la inhibición del comportamiento (Arnsten AF 2009). La CPF es altamente dependiente de su entorno neuroquímico para su correcto funcionamiento, así pequeños cambios en las catecolaminas; noradrenalina (NA) o DA pueden tener marcados efectos sobre su función. Las cantidades óptimas de NA y DA son liberadas cuando estamos en alerta (interesados), en cambio el exceso (durante el estrés) o el déficit (durante el aburrimiento) deterioran la función de la CPF. La estimulación noradrenérgica postsináptica de receptores adrenérgicos alfa-2A y la estimulación dopaminérgica de receptores D1 es necesaria para que la función prefrontal sea óptima. El TDAH se asocia con cambios genéticos que debilitan la señal catecolaminérgica y en algunos pacientes con lenta maduración de la CPF, por lo que los tratamientos farmacológicos eficaces en los TDAH se basan en las catecolaminas, ya que mejorar la función de la CPF fortalecen su regulación en la atención y el comportamiento.

La corteza temporal, corteza parietal y CPF interconexiónan para mediar procesos atencionales (Arnsten AF 2009). La corteza de asociación parietal es importante para orientar los recursos de atención en el tiempo/espacio, mientras que la corteza de asociación temporal analiza las características visuales críticas para identificar objetos o lugares. Por el contrario, la CPF es fundamental para la regulación de la atención basada en la pertenencia (detección de distracciones, para mantener la atención y dividir la atención de una manera apropiada para la tarea, inhibir las emociones inapropiadas impulsos y hábitos, planificación para alcanzar los objetivos y la

organización de la conducta o pensamiento), en resumen la CPF es fundamental para las llamadas funciones ejecutivas.

#### **1.1.3.5. ESTUDIOS NEUROFARMACOLÓGICOS**

En 1937, el psiquiatra Charles Bradley administró Benzedrina® (una amfetamina) en un intento de aliviar los dolores de cabeza, sin embargo observó un efecto inesperado en el comportamiento de los niños: mejoría del rendimiento escolar, de las interacciones sociales y de las respuestas emocionales. Así los artículos publicados por Bradley sobre la Benzedrina® fueron muy influyentes en la comprensión objetiva de los trastornos de conducta en los niños (Strohl MP 2011). Desde este descubrimiento, el uso de las amfetaminas en el tratamiento de los niños con TDAH ha sido ininterrumpido y progresivo y sigue siendo la primera elección farmacológica. Los estudios han demostrado que los psicoestimulantes bloquean la recaptación de la DA y NA en la neurona presináptica e incrementan la liberación de ambas en el espacio sináptico.

#### **1.1.3.6. ESTUDIOS NEUROPSICOLÓGICOS**

Los estudios neuropsicológicos utilizan tareas que se limitan a zonas determinadas del cerebro, gracias a las pruebas de neuroimagen funcional ha sido posible generar mapas funcionales de actividad cerebral, una correlación topográfica entre las funciones del cerebro y los procesos básicos que intervienen (Etchepareborda MC 2006). Así se han evaluado las siguientes funciones: atención, percepción, imaginación, lenguaje, memoria de trabajo, la recuperación semántica, la memoria episódica, la recuperación de la memoria episódica, imprimación y la memoria procedimental.

Para un correcto funcionamiento de la atención es necesario que se mantengan íntegras las estructuras encargadas de ella, lo que constituye un primer paso y principal para el desarrollo de innumerables funciones cognitivas superiores.

Test neuropsicológicos utilizados en los niños TDAH:

- Sohlberg y Mateer (Sohlberg MM 1989) dividen la atención en componentes. (Selectiva, Focalizada, Sostenida, Alternante y Dividida).
- Mirsky *et al.* (1991) proponen un modelo con los elementos integrantes de la atención, que se dan en diferentes áreas cerebrales aunque relacionadas entre sí. (Focalizar la atención. Codificación/manipulación. Atención sostenida. Flexibilidad).
- Barkley RA (1997) propone el modelo de las funciones ejecutivas, que explica los déficits cognitivos y conductuales de los TDAH. Comprende cinco funciones ejecutivas básicas que hacen posible que individuo sea capaz de reconocer y controlar sus acciones para dirigirlas a la consecución de un objetivo. (Inhibición de respuesta. Memoria de trabajo no verbal. Memoria de trabajo verbal. Autorregulación de emociones y motivaciones. Reconstitución).



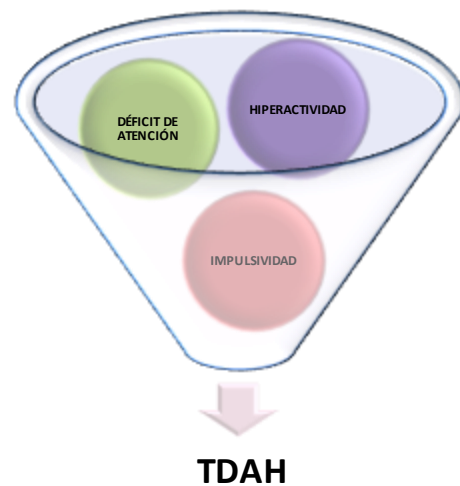
- Denkla MB (2003) propone una batería neuropsicológica que permite identificar sujetos con disfunción ejecutiva, zona de superposición del TDAH con los trastornos del aprendizaje. (Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin: memoria de trabajo. Test de ejecución continua de Conners: atención sostenida. Test de copia de una figura compleja de Rey. Test de fluidez de palabras. Test de colores y palabras de Stroop).

A lo largo de las últimas décadas se ha comprobado repetidamente que los niños con TDAH muestran déficits en la realización de diferentes test neuropsicológicos, fundamentalmente los que miden la atención sostenida y los de disfunción ejecutiva (ejecuciones subumbral en la inhibición de la respuesta motora, en la organización y en la solución de problemas complejos). El patrón de déficits atencionales y de funciones ejecutivas observado en los niños con TDAH es similar al que se observa en adultos con daño adquirido del lóbulo frontal, lo que lleva a pensar en la hipótesis de la disfunción del lóbulo frontal, o de las regiones a las que proyecta, como responsable del TDAH.

#### 1.1.4. CLÍNICA DEL TDAH

El TDAH combina tres grupos de síntomas fundamentales: déficit de atención, hiperactividad e impulsividad (FIGURA 3).

La clínica sigue siendo hasta la fecha el pilar fundamental para el diagnóstico y en función de cómo se combinan los síntomas se dividirán en tres Subtipos (Miranda-Casas A 2004, Quintero Gutiérrez del Álamo FJ 2009, Artigas-Pallares J 2011, Heidbreder R 2015):



**FIGURA 3: Síntomas principales o nucleares del TDAH.**

TDAH Subtipo Combinado (TDAH-C)

TDAH Subtipo Inatento (TDAH-I)

TDAH Subtipo Hiperactivo-Impulsivo (TDAH-HI)

##### 1.1.4.1. DÉFICIT DE ATENCIÓN

Tienen dificultad para hacer un uso constructivo de la atención, tanto en su capacidad para focalizarla como para sostenerla a lo largo del tiempo o en su capacidad adaptativa. Tiene una distraibilidad excesiva, de forma que cualquier elemento extraño consigue desviar su atención. No parecen escuchar cuando se les está hablando directamente, lo cual en ocasiones interfiere con la adecuada comprensión de las órdenes y su consiguiente incumplimiento. Dificultades para seguir instrucciones complejas (de varios pasos consecutivos). Dificultades para mantener la atención y

mantener un grado de concentración sobretodo en tareas monótonas o aburridas, como consideran habitualmente las tareas escolares, por lo que necesitan ayuda externa para re-direccionar su atención.

Es frecuente que presenten ensoñaciones y que se queden abstraídos en sus propios pensamientos durante el día. Les cuesta iniciar tareas, pero les es mucho más difícil terminarlas, máxime cuando lo que queda son los detalles. Es frecuente que se aburran con facilidad por lo que cambian de actividad con frecuencia. Les cuesta trabajar en solitario, así que necesitan ayuda externa para terminar las tareas. No prestan atención a los pequeños detalles y cometen errores por descuido. Además tiene problemas para organizarse con las tareas y un mayor riesgo de presentar dificultades en la lectura, la escritura o el cálculo.

En general tiene pocas habilidades para el aprendizaje, su déficit de atención dificulta la consolidación de una memoria eficaz, que dificulta el rendimiento escolar. Son inconscientes en su funcionamiento, de forma que pueden tener días brillantes en los que realizan las tareas de forma adecuada y al día siguiente parecer que han olvidado todo lo aprendido en los días previos.

#### **1.1.4.2. HIPERACTIVIDAD**

Tiene una incapacidad para inhibir las respuestas y tener un adecuado control de sus conductas. La conducta hiperkinética no tienen una finalidad en sí misma, o esta se pierde durante su realización. Son niños en constante movimiento, corren en situaciones donde esta conducta es inadecuada, les cuesta estar sentados por lo que se retuercen en la silla, cambian de postura y se levantan en diferentes ocasiones. Presenta un alto grado de movimientos innecesarios ya sea con las manos o con los pies, de manera que están en constante movimiento. Todas estas conductas suelen acompañarse de ruidos también inadecuados que acaban molestando a la gente de su entorno. Son niños que tienden a hablar en exceso.

Durante las clases se levantan varias veces de su silla en momentos en los que se supone deberían permanecer sentados. Tienen dificultades con el juego normativo debido a las dificultades para respetar sus propios límites y los límites de los demás, sobre todo en la dimensión espacio-tiempo, por lo que es frecuente que tengan problemas con los otros niños a la hora de jugar.

#### **1.1.4.3. IMPULSIVIDAD**

Son niños que frecuentemente responden de forma inadecuada a los estímulos de su entorno. Antes de terminar la pregunta que se les formula ya han iniciado la respuesta lo que condiciona que se equivoquen. Tienen importantes dificultades para esperar su turno, lo cual interfiere en su normal funcionamiento con las normas y en los juegos normativos con los demás niños. Es frecuente que interrumpen a otros, tanto niños como adultos cuando están hablando o haciendo otras actividades. No pueden esperar las recompensas, por lo que se manejan mal con gratificaciones diferidas en el

tiempo. Tienen dificultad para cumplir las normas y las limitaciones a pesar de conocerlas, aunque en la mayoría de ocasiones suelen presentar arrepentimiento tras transgredir la norma, aunque se puede diluir con el tiempo (lo cual será signo de peor pronóstico). Actúan sin pensar con anterioridad sin percepción real del riesgo de las conductas, lo cual propicia un mayor riesgo y un aumento de los accidentes. Cuando hablan con terceras personas, con independencia de su autoridad, tiene dificultad para inhibir lo que están pensando, así que suelen contestar con lo primero que se les pasa por la cabeza. Suelen iniciar las tareas antes de considerar todas las instrucciones, ya sean verbales o escritas. Cuando realizan tareas escolares tienden a realizarlas de forma veloz para terminarlas rápidamente, lo cual les lleva a cometer errores al no prestar suficiente atención. Se aburren con facilidad y se muestran impacientes. Es frecuente que molesten o incordien a los demás. Las respuestas motoras son frecuentes, lo que condiciona en muchas ocasiones respuestas de agresividad física, sin pensar en las consecuencias que puedan acarrear.

#### **1.1.4.4. OTROS SÍNTOMAS DEL TDAH**

Existen otra serie de síntomas que sin ser principales o nucleares rodean el cuadro de TDAH (Artigas-Pallares J 2003, Roselló B 2004, Biederman J 2005, Accardo JA 2012, Heidbreder R 2015).

- Pobres habilidades sociales: que interfieren en la relación con los niños de su edad, así es frecuente que pasen tiempo solos o con niños más pequeños a los que controlan más fácilmente y toleran mejor sus síntomas.
- Dificultades para la adaptación: todos los niños tienen dificultades cuando se producen cambios en la rutina pero en los TDAH esta dificultad se ve incrementada.
- Problemas de conducta: más conductas agresivas o problemas para manejarse con las normas y la disciplina.
- Tendencia a la hiperactivación: en fiestas o reuniones donde se estimulan en exceso y les cuesta parar la actividad y volver a la tranquilidad.
- Discapacidades del aprendizaje: problemas para memorizar y aprender nuevas tareas, problemas en la escritura, en la lectura y en el cálculo.
- Problemas de motivación: les cuesta mantener la motivación en tareas durante tiempos prolongados, máxime cuando no existe un reforzador inmediato.
- Fragilidad en la autoestima: reciben muchas recriminaciones y llamadas de atención desde su entorno y la suma de los síntomas hace que su autoestima sea frágil.
- Baja tolerancia a la frustración: suelen tener respuestas emocionales intensas y son inestables, es fácil que se muestren irritables y se enfaden rápidamente.

Podríamos resumir las características clínicas fundamentales del TDAH (FIGURA 4):



FIGURA 4: Característica clínicas fundamentales del TDAH.

- ☑ **Actividad excesiva e inapropiada sin relación a la tarea.** Es una actividad molesta sin objetivo que dificulta el trabajo del niño, de otros niños y de profesores. El niño enreda mucho, es ruidoso y habla en exceso, produciendo consecuencias sociales negativas. Con el desarrollo tiende a disminuir quedando una intranquilidad interna.
- ☑ **Poca atención mantenida.** El niño se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes, produce un trabajo escolar pobre y un mal rendimiento escolar. La atención es variable y depende de la motivación, siendo peor para tareas aburridas, pero también está por debajo de lo normal en juegos (produciendo impopularidad con otros niños).
- ☑ **Dificultad para inhibir impulsos.** Es el síntoma más duradero y puede durar hasta la edad adulta, con rendimientos académicos y sociales por debajo de su potencial debido a acciones y decisiones impulsivas. En el niño se traduce en no esperar su turno, interrumpir a otros, responder sin pensar y tener mayor propensión a accidentes, heridas, etc.
- ☑ **Dificultad en llevarse bien.** Suelen ser impopulares con los padres, hermanos y profesores, con pocas amistades duraderas. Estos niños suelen meterse en líos y meter a otros en líos y les es difícil ajustar su respuesta a la situación (por ejemplo: pasar de los juegos y bromas del recreo al trabajo de clase).
- ☑ **Bajo rendimiento escolar.** Tienen problemas de aprendizaje por mala organización, mala memoria secuencial, déficit en actividades psicomotrices finas y gruesas y habilidades cognitivas improductivas.
- ☑ **Baja autoestima.** Debido a su impopularidad, a tener pocos amigos, a meterse siempre en problemas con padres, hermanos, profesores y al mal rendimiento escolar, estos niños tienen una sensación crónica de fallar en todo y no hacer nada bien a pesar de intentarlo.
- ☑ **Comorbilidad** (TABLA 2). Tener otros problemas además del TDAH es la norma y no la excepción (Biederman J 2005). Son frecuentes: trastorno oposicionista-desafiante, trastorno de la conducta, trastornos de aprendizaje (verbal y no verbal), ansiedad y depresión (Rosello B 2004).

**TABLA 2: Comorbilidad en el TDAH.** Modificado de Biederman y Faraone (Biederman J 2005).

- Muy frecuentes (más del 50%)
  - Trastornos de la conducta: conductas inadaptadas que violan normas, reglas y derechos de los demás, con mayor riesgo de desajuste y rechazo social.
  - Trastorno negativista desafiante: desobediencia y hostilidad a figuras de autoridad, consecuencia a veces de frustraciones.
- Frecuentes (hasta el 50%)
  - Trastornos específicos del aprendizaje: problemas de lectura (dislexia), escritura (disgrafía), alteraciones del cálculo (discalculia), del lenguaje con pocas habilidades narrativas, etc.
  - Trastorno por ansiedad: por separación, por estrés psicosocial, fobias.
  - Trastorno del desarrollo de la coordinación: hipotonía, torpeza en la psicomotricidad fina por impulsividad, inhabilidad para el deporte.
- Menos frecuentes (del 20%)
  - Trastorno por tics: algunos autores estiman que el 60% de individuos con tics tienen TDAH.
  - Trastorno depresivo y trastornos afectivos: se manifiesta con baja autoestima, irritabilidad, falta de energía, somatizaciones y problemas del sueño.
- Infrecuentes
  - Trastornos del espectro autista.
  - Retraso mental.

Durante la adolescencia, los pacientes con TDAH suelen sufrir trastornos que son secundarios a su incapacidad para procesar información de manera eficiente por el desarrollo inadecuado de las funciones ejecutivas. La falta de control inhibitorio y una escasa capacidad de aprender de sus propios errores facilita la aparición de trastornos comórbidos neuropsiquiátricos (Mulas 2006). Los trastornos más comúnmente asociados con el TDAH en la adolescencia son: el trastorno negativista desafiante (33%), trastornos de la conducta (25%), ansiedad (25%), dificultades de aprendizaje (22%) y depresión (22%). Los síntomas fundamentales, es decir, la falta de atención, hiperactividad e impulsividad, siguen estando presentes en el adolescente con TDAH aunque con variaciones leves y probablemente depende de la propia carga genética de cada individuo.

### **1.1.5. DIAGNÓSTICO.**

El proceso diagnóstico comprende tres partes (American Academy of Pediatrics 2000, Feldman HM 2015):

- 1) *Diagnóstico del TDAH*
- 2) *Diagnóstico de la comorbilidad*
- 3) *Diagnóstico etiológico*

### 1.1.5.1. DIAGNÓSTICO DEL TDAH.

El diagnóstico del TDAH es clínico y puede realizarse con los criterios diagnósticos de las actuales clasificaciones diagnósticas internacionales. Deben de presentarse cierto número de síntomas, pero no basta sólo con esto, sino que deben de generar alguna dificultad en el desarrollo o interferir en el normal funcionamiento escolar, social y familiar.

Los síntomas suelen aparecer hacia los 3 años, aunque sin embargo el diagnóstico suele realizarse posteriormente al inicio de la escolaridad, debido a que esta exige patrones de comportamiento estructurados, incluido un desarrollo apropiado del nivel de atención y concentración (Betancourt-Fursow de Jiménez YM 2006). Así pues es un diagnóstico evolutivo, si bien los síntomas deben de estar presentes desde la primera infancia (antes de los 7 años), estos síntomas son cambiantes con la edad según el desarrollo. Además en el diagnóstico es importante ver las comorbilidades asociadas ya que van a marcar el planteamiento terapéutico y pronóstico. Uno de los factores pronósticos más importantes se basa en el diagnóstico precoz, en la intervención temprana y la capacidad de prevenir la presencia de comorbilidades (Millá-Romero MG 2002).

El TDAH se clasifica dentro de los trastornos mentales en las dos clasificaciones diagnósticas internacionales:

- **Criterios DSM-IV-TR** (Manual Diagnóstico y Estadístico), realizado por la Academia Americana de Psiquiatría en el 2000 (American Psychiatric Association 2000). Son los más utilizados y definen al TDAH de una forma más amplia, los síntomas deben estar presentes antes de los 7 años en al menos dos ambientes de la vida del niño y durar como mínimo seis meses (TABLA 3). Por ello, el DSM-IV-TR define un trastorno con tres tipos posibles:

TDAH SUBTIPO COMBINADO: 6 síntomas de inatención + 6 hiperactividad/impulsividad.

TDAH SUBTIPO INATENTO: 6 síntomas de inatención.

TDAH SUBTIPO HIPERACTIVO-IMPULSIVO: 6 síntomas de hiperactividad/impulsividad.

Y además, contempla la posibilidad de TDAH de tipo inatento sin ningún síntoma de hiperactividad/impulsividad. Y en el caso de sujetos (adolescentes o adultos) con síntomas, pero sin cumplir todos los criterios, debe especificarse en “remisión parcial”.

#### **TABLA 3: Criterios DSM-IV-TR para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Déficit de atención.**

1. A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
2. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
3. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.

4. A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el lugar de trabajo.
5. A menudo tiene dificultad para organizar tareas y actividades.
6. A menudo evita, le disgustan las tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.
7. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades.
8. A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
9. A menudo es descuidado en las actividades diarias.

**Hiperactividad.**

1. A menudo mueve en exceso manos y pies o se remueve en su asiento.
2. A menudo abandona su asiento en la clase o en otras situaciones en que se espera que permanezca sentado.
3. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en las que es inapropiado hacerlo.
4. A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
5. A menudo está en marcha o parece que tenga un motor.
6. A menudo habla excesivamente.

**Impulsividad.**

1. A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
2. A menudo tiene dificultades para guardar su turno.
3. A menudo interrumpe o estorba a otros.

**Criterio A:** 1) Durante seis meses han persistido seis o más síntomas de desatención, con (1 o 2) una intensidad incoherente en relación con el nivel de desarrollo del niño. 2) Seis o más síntomas de hiperactividad-impulsividad persisten durante 6 meses con una intensidad incoherente en relación con el nivel de desarrollo.

**Criterio B:** Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causan alteraciones están presentes antes de los 7 años de edad.

**Criterio C:** Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (por ejemplo, en la escuela y en casa).

**Criterio D:** Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo del funcionamiento social, académico o laboral.

**Criterio E:** Este criterio obliga a descartar otras causas de inatención, como trastornos generalizados del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y trastornos psiquiátricos (del humor, de ansiedad o de la personalidad).

- **Criterios del manual CIE-10** (Clasificación Internacional de Enfermedades), realizada por la OMS (Organización Mundial de la Salud), en 1992 (World Health Organization 1992). Clasifica al TDAH dentro de los trastornos mentales y del comportamiento (TABLA 4), requiere que el paciente presente cierto número de síntomas que deben ser persistentes y manifestarse en más de un ambiente de su vida.

*6 síntomas de inatención + 3 síntomas de hiperactividad + 1 síntoma de impulsividad*

**TABLA 4: Criterios de investigación CIE-10 para el trastorno hiperactivo.**

**Déficit de atención.**

1. Frecuente incapacidad para prestar atención a los detalles junto a errores por descuido en las labores escolares y en otras actividades.
2. Frecuente incapacidad para mantener la atención en las tareas o en el juego.
3. A menudo aparenta no escuchar lo que se le dice.
4. Imposibilidad persistente para cumplimentar las tareas escolares asignadas u otras misiones.
5. Disminución de la capacidad para organizar tareas y actividades.
6. A menudo evita o se siente marcadamente incómodo ante tareas tales como los deberes escolares que requieren un esfuerzo mental sostenido.
7. A menudo pierde objetos necesarios para unas tareas o actividades; material escolar, libros, etc.
8. Fácilmente se distrae ante estímulos externos.
9. Con frecuencia es olvidadizo en el curso de las actividades diarias.

**Hiperactividad:**

1. Con frecuencia muestra inquietud con movimientos de manos o pies o removiéndose en su asiento.
2. Abandona el asiento en la clase o en otras situaciones en las que se espera que permanezca sentado.
3. A menudo corretea o trepa en exceso en situaciones inapropiadas.
4. Inadecuadamente ruidoso en el juego o tiene dificultades para entretenerse tranquilamente en actividades lúdicas.
5. Persistentemente exhibe un patrón de actividad excesiva que no es modificable sustancialmente por los requerimientos del entorno social.

**Impulsividad:**

1. Con frecuencia hace exclamaciones o responde antes de que se le hagan las preguntas completas.
2. A menudo es incapaz de guardar turno en las colas o en otras situaciones en grupo.
3. A menudo interrumpe o se entromete en los asuntos de otros.
4. Con frecuencia habla en exceso sin contenerse ante las situaciones sociales.

**Otros criterios a tener en cuenta:**

- El inicio del trastorno no es posterior a los siete años.
- Los criterios deben cumplirse en más de una situación.
- Los síntomas de hiperactividad, déficit de atención e impulsividad ocasionan malestar clínicamente significativo o una alteración en el rendimiento social, académico o laboral.
- No cumple los criterios para trastorno generalizado del desarrollo, episodio maniaco, episodio depresivo o trastorno de ansiedad.

Las pruebas psicológicas no son necesarias para el diagnóstico, puesto que ninguna de ellas se ha acreditado como prueba diagnóstica del TDAH, pero son de gran utilidad en el abordaje identificando comorbilidades y facilitando el diagnóstico diferencial (Artigas-Pallares J 2011). Los test de inteligencia aportan una idea de las capacidades cognitivas globales y en cierta medida sobre las posibilidades académicas. Las pruebas que evalúan aspectos cognitivos básicos permiten valorar los déficits subyacentes (funciones ejecutivas, control inhibitorio, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención sostenida) en los que se sustentan los problemas de los niños con TDAH. Orientan sobre el perfil cognitivo y son una medida que permite seguir la respuesta al tratamiento y la evolución del trastorno de una forma objetiva. Las escalas rellenas por los



padres o maestros pueden ser útiles como complemento diagnóstico y pueden aportar datos sobre aspectos no detectados en la consulta.

#### **1.1.5.2. DIAGNÓSTICO DE LA COMORBILIDAD**

La elevada comorbilidad es el aspecto que aporta mayor complejidad en el manejo del TDAH y es fundamental el cribado de posibles trastornos comorbidos en la historia clínica. Cuando se identifican se profundiza utilizando cuestionarios y pruebas psicométricas para cada uno de ellos.

Para la valoración del sueño es útil el *Pediatric Sleep Questionnaire* (PSQ) de Chervin (2000), cuestionario pediátrico validado para la investigación en niños entre 2 y 18 años, determina la presencia de desórdenes de la respiración en el sueño y de otros síntomas incluyendo el ronquido, la somnolencia diurna y los problemas del comportamiento. Este cuestionario ha sido validado posteriormente comparándolo con la polisomnografía (PSG) (Chervin RD 2007) llegando a la conclusión que predice los resultados de la PSG de manera útil para la investigación. Traducido al español y validado por Tomás Vila M *et al.* (2007).

#### **1.1.5.3. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO**

La etiología es multifactorial jugando un papel importante la interacción genético-ambiental. No se requieren exploraciones de laboratorio, neurofisiológicas o de neuroimagen, excepto en aquellos casos en que se sospeche una etiología específica o patología relacionada.

- Examen neurológico: imprescindible puesto que los síntomas del TDAH pueden formar parte de múltiples patologías del SNC (hidrocefalia normotensiva, inicio enfermedades neurodegenerativas, enfermedades neurocutáneas o un tumor cerebral).
- Exploraciones de laboratorio: pruebas metabólicas, de genética o de biología molecular según cada caso en particular.
- Electroencefalograma: útil en el caso de sospecha de epilepsia, especialmente si existe una clínica sugestiva de ausencias (Loo SK 2005).
- Neuroimagen: cuando sospechemos patología orgánica del SNC.

#### **1.1.6. TRATAMIENTO TDAH.**

En los objetivos del tratamiento además de tratar los síntomas nucleares se tratarán los trastornos comorbidos y se propiciarán cambios positivos en el entorno del niño, apoyando a las familias y al profesorado. En la mayoría de casos será necesario el tratamiento farmacológico de los síntomas nucleares y en función de la comorbilidad, la opción terapéutica complementaria variará entre el manejo cognitivo-conductual (trastornos emocionales, ansiedad-depresión) y las terapias conductuales (trastorno negativista desafiante, trastorno de conducta antisocial) donde el papel de los padres y de los profesores es fundamental (American Academy of Pediatrics 2001).

Todos los subtipos de TDAH responden bien al tratamiento farmacológico. Se ha visto que la combinación del tratamiento farmacológico bien dosificado y controlado y terapia de modificación de conducta es una de las medidas terapéuticas con mayor porcentaje de respuestas, así Jensen PS *et al.* (2001) informaron de respuestas al tratamiento farmacológico aislado en el 58% de los pacientes, al tratamiento cognitivo-conductual aislado en el 34% y en el 68% a la combinación de ambos. Por tanto, las bases de lo que debe ser el tratamiento del niño con TDAH se fundamentan en el uso combinado del tratamiento psicofarmacológico, psicoterapéutico y psicoeducativo (Brown RT 2005).

### 1.1.6.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Desde 1996 la Academia Americana de Pediatría recomienda que la medicación forme parte del plan inicial de tratamiento junto con intervenciones psicosociales. La decisión de iniciar el tratamiento farmacológico debe ser individualizada para cada paciente. La mayoría de guías clínicas recomiendan iniciarlo a partir de los 6 años, porque la mayoría de estudios están hechos en niños mayores de 6 años, sin embargo también hay datos de eficacia en preescolares y el tratamiento se puede empezar en niños pequeños si el TDAH es grave o moderado (Soutullo Esperón C 2012). Los fármacos aprobados para el tratamiento del TDAH son (TABLA 5):

ESTIMULANTES	NO ESTIMULANTES
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metilfenidato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atomoxetina</li> </ul>
Acción corta	
Acción intermedia	
Acción larga	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dextroanfetamina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agonistas alfa 2</li> </ul>
Acción corta	Clonidina
Acción larga (Lisdexanfetamina)	Guanfacina

**TABLA 5: Tratamiento farmacológico aprobado para el TDAH**

Actualmente el tratamiento farmacológico en España se limita a tres fármacos considerados específicos para el TDAH: Metilfenidato (MTF), Atomoxetina y Lisdexanfetamina dimesilato (LDX).

- MTF: Se introdujo en España en 1955 y se aprobó para su uso en el TDAH en 1961. Actúa como inhibidor de la recaptación de la DA por un bloqueo selectivo del transportador de DA en la neurona presináptica, por lo que aumenta su biodisponibilidad. Su eficacia está extensamente documentada, se puede esperar una tasa de mejoría del 60 al 80% de los pacientes (Rappley MD 2005), mejora la conducta y algunos aspectos del rendimiento académico y esto se ha demostrado en los tres subtipos de TDAH (Roselló B 2002).

Es un fármaco generalmente bien tolerado, los principales efectos secundarios serán la anorexia y consecuentemente pérdida de peso y el insomnio por efecto rebote o por persistencia de acción del fármaco. Como efectos comunes generalmente transitorios, las

cefaleas, las molestias abdominales y las náuseas. También puede observarse tics en niños con predisposición, taquicardia e hipertensión arterial, síntomas depresivos y psicóticos. Puede reducir el ritmo de crecimiento, aunque los efectos se atenúan a lo largo del tiempo y la talla final adulta no se ve afectada.

Se encuentran comercializadas en España tres presentaciones, cada una con unas ventajas e inconvenientes que habrá que valorar según cada niño: MTF de liberación corta (Rubifen®, Medicebran®), MTF de acción intermedia (Medikinet®, Equasym®) y MTF de acción larga (Concerta®). Las presentaciones de liberación prolongada reportan una mayor satisfacción en el control de los síntomas por la tarde y mejoran el grado de cumplimentación (Mulas F 2005).

- **ATOMOXETINA:** Comercializado en España desde 2007 (Strattera®). Es un inhibidor selectivo presináptico del transportador de la NA. Incrementa los niveles de NA y DA, especialmente en el CPF. No tiene efecto adictivo ya que no actúa sobre el núcleo *accumbens*. Se absorbe en el tubo digestivo y se metaboliza a través de la vía del citocromo CYP2D6. Tiene una vida media de 4 h en metabolizadores rápidos y de 19 h en metabolizadores lentos. El metabolito activo (4-hidroxiatomoxetina) se elimina por orina. Los efectos secundarios más comunes son: dolor abdominal, náuseas y vómitos, disminución del apetito, mareo y un ligero aumento de la tensión arterial y de la frecuencia cardíaca. Dichos efectos son transitorios y generalmente no requieren la retirada del fármaco. Excepcionalmente se ha descrito toxicidad hepática e ideación suicida. No existen diferencias significativas de eficacia, seguridad y tolerancia comparado con el MTF. Es el medicamento de elección en el TDAH asociado a tics o Síndrome de Tourette. No presenta síntomas de rebote o abstinencia y no se ha demostrado potencial de abuso (Velásquez-Tirado JD 2005).
- **LISDEXANFETAMINA DIMESILATO (LXD):** Comercializado en España en 2014 (Elvanse®). Estimulante de vida media más larga que el MTF. Es un profármaco, una dextroanfetamina unida a un aminoácido de lisina inactiva que tras la ingesta las enzimas de los hematíes sanguíneos activan el fármaco separando el aminoácido. Tiene los mismos efectos secundarios que el MTF. Entre sus ventajas respecto a otros estimulantes destaca que es más seguro en caso de sobreingesta y su menor potencial de abuso.

Todos estos fármacos aumentan los niveles endógenos de NA y DA e indirectamente mejoran la función de la CPF, reduciendo la actividad locomotora y mejorando la regulación de la atención y del comportamiento. Tienen acciones más potentes en la CPF que en las estructuras subcorticales, lo que puede explicar por qué la administración adecuada de estos medicamentos no conduce al abuso (Arnsten AF 2009). La primera cohorte grande de niños europeos se siguió en los Países Bajos por Hodgkins P *et al.* (2011) analizando la incidencia del TDAH y el patrón de tratamiento en 4909 pacientes, en el que el 82% eran varones y el 46% entre 6 y 9 años. El análisis de los patrones del tratamiento reveló que la mayoría de los niños (el 98%) iniciaron el tratamiento con el MTF, preferentemente los de liberación inmediata, aunque el uso creciente de Atomoxetina y LDX fue

evidente a lo largo del período del estudio. El incremento de los niños TDAH con tratamiento aumentó de 30/10.000 en el año 2000 a 210/10.000 en el 2007.

En los últimos años se ha investigado mucho sobre la dieta en el TDAH, concretamente sobre el zinc o los n-3 PUFA por ser cofactores importantes en el metabolismo de la DA (Arnold LE 2000, Hässler F 2009), pero no existe evidencia de la eficacia de las dietas como alternativa al tratamiento farmacológico del TDAH (Larzelere MM 2010). Se ha ensayado sobre las dietas de eliminación viendo que se reducían significativamente las cefaleas, abdomiálgias, sed, sudoración inusual y las quejas de sueño (Pelsser LM 2010), aunque se necesitan estudios adicionales para determinar el efecto de los alimentos sobre los síntomas somáticos funcionales en niños con/sin TDAH.

La Agomelatina es un antidepresivo con afinidades a MT1 y MT2 (receptores de melatonina, implicados en el ritmo circadiano), así como a los receptores 5-HT<sub>2C</sub>. Es una alternativa terapéutica útil cuando el TDAH asocia TS o los fármacos para el TDAH no están indicados por efectos secundarios (Niederhofer H 2012).

#### **1.1.6.2. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO:**

##### Intervenciones Psicoterapéuticas:

*Terapias conductuales:* basadas en el refuerzo positivo y en la penalización, deben aplicarse a corto plazo y están indicadas cuando existen problemas de conducta comorbidos, fundamentalmente el trastorno negativista-desafiante y el trastorno de la conducta disocial.

*Terapias cognitivo-conductuales:* han demostrado efectos positivos a corto plazo.

- *Entrenamiento cognitivo:* eficaces en el TDAH comórbido con problemas emocionales (ansiedad, depresión), se basa en enseñar al niño técnicas de autocontrol y resolución de problemas, propiciando un cambio de “estilo cognitivo”.
- *Entrenamiento de habilidades sociales:* utilizan refuerzos positivos en forma de autoevaluaciones positivas, se basa en el aprendizaje de respuestas adecuadas a las reglas de conducta, autopercepción adecuada y la práctica en distintas áreas como el trabajo en equipo, el manejo de la crítica y la sensibilización.
- *Formación en auto-manejo y competencia social.*

Intervenciones familiares: información-comprensión del trastorno (psicoeducación), apoyo a la familia, entrenamiento en estrategias cognitivo-conductuales de manejo del comportamiento y comunicación, interacción, autocontrol y autoprotección. El TDAH ejerce un efecto negativo en el sistema familiar, el asesoramiento a los padres ha demostrado ser eficaz para lograr cambios positivos en las expectativas de la enfermedad siendo de alta prioridad en el objetivo terapéutico (Roselló B 2003).

Intervenciones educativas: información-comprensión del trastorno (psicoeducación), entrenamiento de estrategias cognitivo-conductuales de manejo en el aula de la conducta (refuerzo

positivo, economía de fichas, coste de respuesta, tiempo fuera, registros y contratos) y de estrategias para establecer adaptaciones psicopedagógicas para la enseñanza.

Intervenciones psicopedagógicas: potenciar adaptaciones curriculares, introducir y mejorar hábitos de estudio, técnicas para la mejora de atención y concentración, de planificación de estudio, tratamiento de los trastornos del aprendizaje frecuentes en los TDAH.

Intervenciones sociales: son positivas las actividades extraescolares que promuevan su autoestima como las recreativas en grupo, con juegos, expresión corporal, descarga motriz y en condiciones ambientales que condicionen su integración social y la expresión de sus habilidades.

### 1.1.6.3. RECOMENDACIONES ACTUALES DE TRATAMIENTO DEL TDAH:

Las recomendaciones más acreditadas actualmente para el tratamiento del TDAH, se basan en dos guías:

- **Guía AACAP (American Academy of Child and Adolescent Psychiatry)(2002)**

Menores de 6 años	Mayores de 6 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ El MTF es eficaz en este grupo de edad. Incrementar muy lentamente dosis. Dosis bajas pueden ser suficientes. Mayor tasa de efectos adversos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ El tratamiento inicial es uno de los fármacos aprobados.</li> <li>■ Si hay una respuesta satisfactoria, no requiere ninguna intervención adicional.</li> </ul>

- **Guía NICE (National Institute for Health and Clinical) (2006)**

Menores de 6 años	Mayores de 6 años
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ No se recomienda el tratamiento farmacológico.</li> <li>■ Programa psicoeducativo para padres.</li> <li>■ Si el tratamiento psicológico es ineficaz, remitir a un centro terciario.</li> </ul>	<p><b>TDAH leve:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ El tratamiento farmacológico no es la primera opción.</li> <li>■ Programa psicoeducativo para padres, terapia cognitivo-conductual o entrenamiento de habilidades sociales para el paciente.</li> </ul> <p><b>TDAH grave:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Tratamiento farmacológico + programa psicoeducativo para padres.</li> <li>■ Si el tratamiento no es aceptado, informar sobre la superioridad del tratamiento farmacológico. Si a pesar de todo sigue sin ser aceptado, ofrecer programa psicoeducativo para padres.</li> </ul>

Relativamente pocas medicaciones son aprobadas para el uso en niños < 6 años en el campo de la psicofarmacología. En esta categoría de edad se pueden incluir: la melatonina para los trastornos

del sueño, los psicoestimulantes en el TDAH, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los antipsicóticos, los estabilizadores del humor y los alfa-agonistas de segunda generación. Pero hay que tener presentes que esta categoría de edad presenta mayores efectos adversos y la eficacia de la medicación (sus respuestas fisiológicas, emocionales y del comportamiento) son caracterizados y limitados mal por la carencia de escalas de supervisión apropiadas a la edad y la escasa experiencia clínica publicada (Reebye PN 2009). Además los sistemas actuales del farmacovigilancia son limitados para la divulgación de las reacciones adversas de los fármacos (Tobaiqy M 2010).

## **1.2. INTRODUCCIÓN A LA CRONOBIOLOGÍA.**

La Cronobiología es la ciencia que estudia los ritmos biológicos de los seres vivos. Si observamos un proceso fisiológico este no es constante en su expresión funcional, sino que alterna períodos de máxima actividad con períodos de escasa o nula actividad, siendo dicha variabilidad rítmica en la mayoría de casos (Elkum 2006). Uno de los postulados de la fisiología es el concepto de constancia del medio interno frente a las variaciones del medio externo, por esto existen mecanismos que producen un reajuste incesante de los parámetros fisiológicos frente a las perturbaciones del medio externo denominado “homeostasis”.

### **1.2.1. PROPIEDADES FUNDAMENTALES DE LOS RITMOS BIOLÓGICOS**

- Están genéticamente determinados y los observamos en todos los seres vivos.
- Se intentan ajustar al ritmo cosmoclimático (ritmo solar, lunar y terrestre). El ritmo solar (365 días) determina la época de celo en muchas especies y el crecimiento en las plantas. El ritmo lunar (28 días) es el responsable del movimiento de las mareas y tiene relación con el ciclo menstrual en la mujer. El ritmo terrestre (cerca de 24 horas) es el ritmo al que se intentan ajustar los ritmos biológicos en los mamíferos (Panjpe 2005), en el hombre el ritmo circadiano se ha establecido en 24,1 horas (Zee 2007).
- Se ajustan por factores del entorno ‘sincronizadores’, el más característico es el ciclo luz-oscuridad. En ausencia de un sincronizador exógeno no desaparece el ritmo en cuestión, sino que entra en lo que se denomina ‘curso libre o de libre recorrido’, es generado por el propio organismo lo que demuestra así su genuino carácter endógeno. En esta situación el ritmo se suele desfasar del ciclo natural de su sincronizador, aunque el ritmo es reajutable al ciclo geofísico tan pronto como se restituye el fenómeno (por ejemplo la luz solar) que actúa como sincronizador.

#### **1.2.1.1. TERMINOLOGÍA Y MÉTODOS DE ANÁLISIS**

Cuando la recurrencia de cualquier fenómeno biológico ocurre de manera repetitiva y siempre en el mismo orden hablamos de “Ciclo” y cuando este ocurre en un intervalo de tiempo constante y previsible hablamos de “Ritmo” (Martínez-Carpio 2004). La frecuencia nos indica el número de ciclos que tiene lugar por unidad de tiempo y el período es el tiempo que tarda en repetirse un ciclo.

Así para estudiar la evolución de un fenómeno biológico a lo largo del tiempo, se hacen mediciones preferentemente en intervalos fijos. La muestra puede ser ‘longitudinal’ si se mide en un mismo sujeto ( $n = 1$ ) cada intervalo por un tiempo ( $T$ ) determinado (donde  $T > 1$  ciclo) o ‘transversal’ si se mide en varios sujetos ( $n > 1$ ) cada intervalo a lo largo de un solo ciclo ( $T = 1$  ciclo). A los valores obtenidos se les ajusta una función sinusoidal con objeto de caracterizar el ritmo desde un punto de vista cuantitativo. El objetivo es poder expresar en términos numéricos los parámetros que definen un fenómeno periódico (FIGURA 5):

**PERIODO:** duración de un ciclo o intervalo de tiempo entre dos fases idénticas del fenómeno que se estudia (se mide en unidades de tiempo: segundos, horas, días).

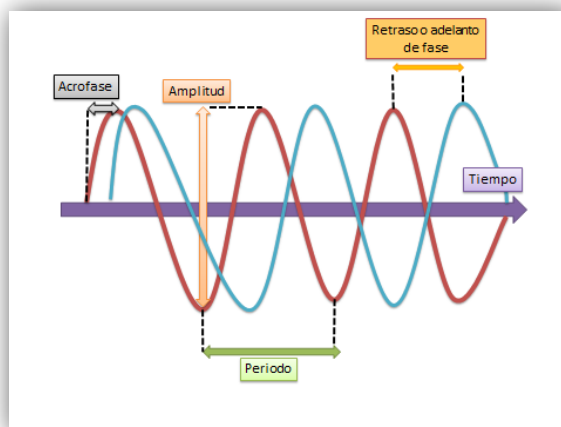
**FRECUENCIA:** es la inversa del periodo.

**FASE:** corresponde al estado de la variable en un momento determinado del ciclo (se mide en tiempo o en grados a partir de un momento determinado del ciclo).

**ACROFASE:** momento del ciclo en el que la variable toma su valor máximo (se mide en tiempo o en grados a partir de un momento determinado del ciclo).

**VALOR MEDIO del fenómeno medido:** corresponde a la media aritmética de todos los valores obtenidos durante un periodo.

**AMPLITUD:** la diferencia entre el valor máximo (o mínimo) y el valor medio obtenido para el ciclo completo.



**FIGURA 5:** Parámetros que caracterizan a un ritmo biológico.

Todos los parámetros fisiológicos de los mamíferos presentan una oscilación circadiana. En una misma especie las acrofases se organizan de modo secuencial y en especies distintas pueden tener valores y secuencias diferentes. Se dice que dos ritmos que tienen el mismo período están ‘en fase’ cuando las variables respectivas evolucionan en el tiempo de forma sincrónica y están ‘fuera de

fase' cuando sus acrofases ocurren en tiempos diferentes. El 'adelanto o retraso de fase' entre ambos ritmos puede medirse en grados.

### 1.2.2. RITMOS CIRCADIANOS

Existen ritmos circadianos en la mayoría de las funciones fisiológicas, comportamentales y bioquímicas en humanos y tienen algunas características particulares:

- Son endógenos, producidos por un reloj biológico interno que reside en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo (Morin LP 2006) y se mantienen aún en ausencia de sincronizadores ambientales (FIRURA 6). Así en condiciones de aislamiento mantienen una periodicidad de aproximadamente 24 horas, aunque se da un fenómeno de 'desincronización interna' ya que distintos ritmos pueden adoptar diversas periodicidades endógenas (por ejemplo el ciclo de temperatura se mantiene con un período cercano a las 24 horas, mientras que el de vigilia-sueño puede llegar a un período de más de 30 horas). La lesión de los NSQ produce la pérdida de los ritmos circadianos y si se trasplantan los NSQ, el ritmo circadiano que se recupera depende del tejido trasplantado no del huésped (Klein DC 1991).
- Suelen ser predictivos, ocurren en tiempos tales que permiten que el organismo se prepare frente a futuros cambios en el ambiente (por ejemplo, el pico de cortisol y el ascenso de la temperatura corporal antes del despertar). Existe una sincronía en las fases de los diferentes ritmos destinada a optimizar recursos 'organización temporal interna'.



**FIGURA 6: Localización de los núcleos supraquiasmáticos (NSQ):** Corte sagital del cerebro en imagen de Resonancia Magnética, donde los NSQ se ubican en la zona ventromedial del hipotálamo, por debajo del tercer ventrículo y por encima del quiasma óptico, del cual reciben innervación a través de la vía retinohipotalámica.

- Los sincronizadores ambientales son los responsables de ajustar el tiempo biológico al geológico. Es necesario la entrada de la información ambiental por transductores que transmiten información hasta el reloj endógeno, este se sincroniza con estos de tal forma que los ritmos fisiológicos y comportamentales estén en fase con los ritmos ambientales (Rietveld 1992). El sincronizador ambiental más importante es la luz (Morin LP 2006), aunque se conocen otros como la temperatura, la disponibilidad de comida, etc... La luz desencadena una señal fotoperiódica que permite adecuarse a las condiciones óptimas del medio de acuerdo con los cambios estacionales y la melatonina es el transmisor



neuroquímico fundamental para reconocer la señal fotoperiódica y poner en marcha el sistema circadiano.

Antes del nacimiento el ritmo circadiano del feto está engranado con el de la madre por medio de la melatonina materna. Al nacer los ritmos biológicos están dispersos en ausencia del marcapasos materno, el sueño está fragmentado en periodos de 4 horas y los demás ritmos hormonales aún no se han establecido, siguiendo un comportamiento de “recorrido libre”, sin conexión con los estímulos externos (Culebras 1998). Poco a poco coincidiendo con la organización del telencéfalo, en paralelo con el desarrollo del haz retinohipotalámico y los NSQ del hipotálamo, aparecen los ritmos hormonales y se consolida el sueño en el periodo de la noche. La melatonina, cuyo ritmo desaparece si no se desarrolla o se destruyen los NSQ establece su patrón de secreción en esta época. A medida que avanza la edad la melatonina servirá para sincronizar varios ritmos hormonales relacionados con la función de reproducción y para ajustar la actividad de los NSQ con los cambios lumínicos externos de las estaciones o con las alteraciones ocasionadas por desplazamientos transmeridionales. También la ritmicidad circadiana es importante en la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad clínica (Klerman EB 2005).

La codificación en amplitud del ritmo circadiano de la melatonina es utilizado por el organismo para saber en qué momento del día y en qué época del año se encuentra. Por esta razón se asignó al ritmo de la melatonina un papel de reloj (medida de la hora del día) y calendario (medida del día del año) (Arendt J 2006, Escames G 2009) (FIGURA 7).

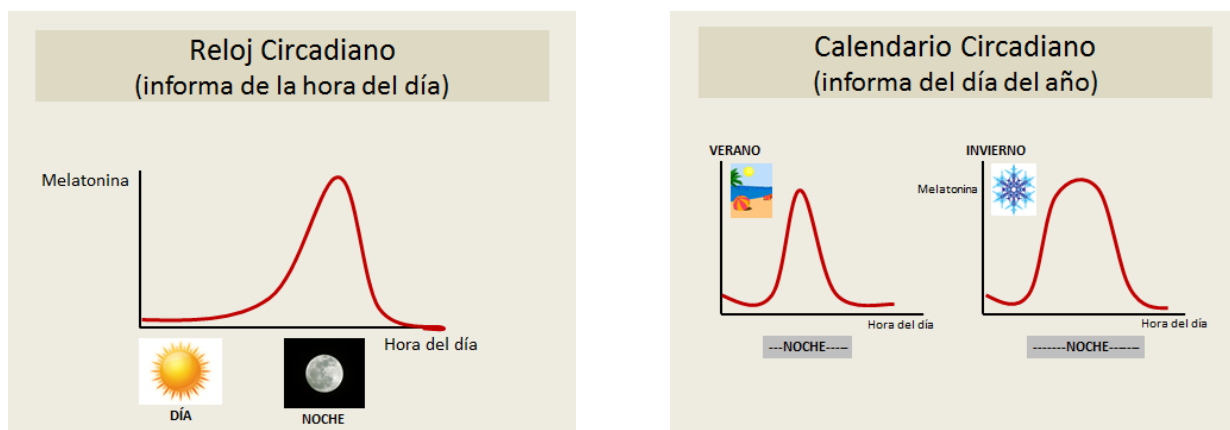


FIGURA 7: Ritmo de la melatonina como reloj (medida de la hora del día) y calendario (medida del día del año).

### 1.2.3. RITMO VIGILIA-SUEÑO

La evolución del sueño ha sido uno de los grandes misterios de las neurociencias, durante años se creyó era un proceso pasivo en el cual el cerebro dejaba de recibir y procesar información, pero descubrimientos sucesivos como el de Aserinsky y Kleitman (1953) demostraron que el sueño es un proceso activo.

Un grupo de investigadores españoles explican la mayor parte de las características del sueño de los mamíferos (Rial RV 2010) por el conjunto de procesos evolutivos. Proponen que el estado activo de los reptiles es una forma de vigilia subcortical y cuando los mamíferos desarrollaron la corteza, la vigilia subcortical fue suprimida quedando convertida en sueño. Pero en este sueño siguieron manifestándose signos de la antigua vigilia de los reptiles: el comportamiento heliotérmico (necesario en un reptil para alcanzar su temperatura corporal óptima) se convirtió en sueño NREM, mientras que la actividad (con momentos activos y pasivos) se convirtió en REM, conservando también fases activas y pasivas. Por último el estado inactivo de los reptiles, se mantuvo en algunos mamíferos en forma de hibernación.

La expresión del sueño depende de la genética y del ambiente (Prospero-García O 2009). Los patrones de sueño de los diferentes mamíferos dependen fundamentalmente del genoma que determina en gran medida la cantidad de sueño (Satoh K 2003) y la diversidad en la expresión del sueño parece estar muy relacionada con el polimorfismo genético y el medio ambiente modifica el sueño solo en la medida que el genoma lo permite.

Los sistemas neuronales que controlan los cambios periódicos de sueño y vigilia están contenidos en el tronco cerebral, tálamo, hipotálamo y núcleos de la cara basal del telencéfalo. El sueño siendo una función cerebral, evoluciona y madura a lo largo de la vida del sujeto experimentando cambios en su arquitectura que son predecibles a medida que avanza la edad (Culebras 1998).

El registro electroencefalográfico ha permitido realizar una clasificación de los estados de vigilancia en mamíferos: vigilia y sueño (Zeman 2001). Desde una perspectiva fisiológica, el ritmo vigilia-sueño puede verse como la secuencia de tres estados corporales identificables por su homeostasis, por una programación particular de las respuestas autonómicas, neuroendocrinas e inmunes (Prospero-García O 1996). La nomenclatura acerca de las fases del sueño fue modificada por la Academia Americana de Medicina del Sueño en 2007.

- **La vigilia** se caracteriza por un ritmo de actividad eléctrica cerebral rápida y de bajo voltaje; se puede registrar actividad tan rápida hasta de 40 Hz (ritmo  $\gamma$ ), el cual puede interrumpirse por estímulos auditivos (Llinás R 2001). Este ritmo se supone que está generado por la actividad del bucle corteza cerebral-tálamo-corteza cerebral. Hay movimientos oculares coordinados, se observa la presencia de tono muscular y una clara interacción del sujeto con su medio externo.
- **Sueño No REM:** se caracteriza por una disminución en la velocidad de la actividad eléctrica cerebral llegando a ser lenta y de gran amplitud, por lo que se conoce como sueño de ondas lentas. Puede subdividirse en varias fases (N1, N2 y N3). Hay ausencia de ritmo  $\gamma$  (aunque la estimulación auditiva puede provocarlo) (Llinás R 2001), el tono muscular está disminuido en comparación con la vigilia y los movimientos oculares son lentos y

asincrónicos. La mayor cantidad de sueño No MOR en humanos se presenta en la primera mitad de la noche.

- **Sueño REM o Fase R:** se caracteriza por una actividad eléctrica cerebral rápida y de bajo voltaje, y con presencia de ritmo  $\gamma$ . Este ritmo no puede interrumpirse con la estimulación auditiva como se interrumpe en la vigilia (Llinás R 2001) lo que indica que la entrada sensorial se selecciona en el tálamo de una manera diferente a como sucede durante la vigilia (Velluti RA 2005). Así los estímulos auditivos no interrumpen la fase de sueño REM como tal. Hay ausencia de tono muscular y presencia de movimientos oculares rápidos. La mayor parte del sueño REM se presenta en la segunda mitad de la noche y se ha relacionado con las ensoñaciones en el humano.

#### **1.2.4 MECANISMOS RESPONSABLES DEL FENÓMENO DEL SUEÑO**

Se han identificado tres mecanismos responsables del fenómeno del sueño, resultado de las interacciones de mecanismos centrales y periféricos (Danilenko KV 2003, Saper CB 2005, Paquereau J 2007, Seidner G 2015):

PROCESO HOMEOSTÁTICO REACTIVO (Proceso S: 'sueño'): Está determinado por la historia previa de sueño y vigilia del individuo. Se manifiesta por la propensión al sueño aumentada tras una privación de sueño. Depende de la acumulación de adenosina (producto celular que se acumula con la activación metabólica) en el hipotálamo rostral durante la vigilia, es el somnógeno más importante que inhibe progresivamente las neuronas que contienen ácido gammaminobutírico (GABA) como neurotransmisor en el hipotálamo anterior y prosencéfalo basal promotoras de la vigilia y a su vez inhibitorias del área ventral lateral preóptica del hipotálamo, lo que desencadena el sueño. Asimismo en los procesos infecciosos aumenta la adenosina que predispone al sueño por el aumento de interleucina 1 (IL-1) y de prostaglandinas D2 (PGD2). También se ha vinculado la IL-1 con la deuda de sueño de cada día (Danilenko KV 2003).

PROCESO HOMEOSTÁTICO PREDICTIVO (Proceso C: 'circadiano'): Está controlado por el reloj endógeno y es independiente de la historia previa de sueño y vigilia. Comprende la tendencia del sueño al iniciarse la caída de la temperatura corporal y la finalización del sueño con el incremento de la temperatura. Los NSQ ayudan a contrarrestar la presión homeostática reactiva del proceso S (la deuda de sueño que se va acumulando durante la vigilia) por proyecciones sobre las células orexinérgicas del hipotálamo lateral, por la que se transmite información estimuladora de los sistemas ascendentes del despertar del tronco de encéfalo. La actividad eléctrica de neuronas de los NSQ va aumentando durante el día y es máxima hacia la tarde (alrededor de las 18.00 horas). La melatonina comienza a liberarse hacia las 18.00-19.00 horas y actúa por medio de receptores de melatonina MT1 sobre mecanismos gabaérgicos en los NSQ, reduciendo su actividad eléctrica y por tanto su capacidad de neutralizar la presión del proceso S. A su vez, esto aumenta la diferencia día-noche de la actividad de los NSQ, lo que incrementa la amplitud de la oscilación. Es muy probable

que éste sea el disparo de la inducción del sueño, por lo que se ha propuesto que la melatonina 'abre las puertas del sueño'. Además los NSQ también proyectan a las áreas rostrales promotoras del sueño y presuntamente tienen que ver también con el mantenimiento de éste (Saper CB 2005).

PROCESO ULTRADIANO: Se presenta con una periodicidad de 90-120 minutos, perceptible tanto dentro del sueño (alternancia del sueño REM y NREM) como en la vigilia (periodicidad en máximos y mínimos de atención y vigilia). Depende de la interacción recíproca entre neuronas aminérgicas y colinérgicas.

## **1.3. LA GLANDULA PINEAL.**

### **1.3.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS DE LA GLÁNDULA PINEAL.**

La primera descripción anatómica se remonta al siglo III a. C. por Herófilo de Alejandría, quien vinculó a una función valvular reguladora del "flujo del pensamiento" en el sistema ventricular, creyó que era una válvula que permitía el paso del espíritu desde el tercer al cuarto ventrículo cerebral. Posteriormente Claudio Galeno (s. II d. C.) localizó la glándula pineal fuera del sistema ventricular, con forma de cono de piña por lo que llamó "coranium" y le atribuyó función de estructura necesaria para dar soporte a los vasos sanguíneos, función de paso entre cerebro y vasos cerebrales. La situación anatómica precisa se debe a Andrés Vesalio (1543), quien describió su topografía, constitución y situación en su obra "De humanis Corporis Fabrica".

La glándula pineal fue descrita posteriormente en "De Homine" (1633) por René Descartes denominándola "el tercer ojo", lugar donde reside el alma y conexión anatómica entre lo corporal y lo espiritual, los estímulos percibidos por los ojos son llevados a la glándula pineal, la que facilita el paso de los distintos humores a través de canales o poros en los ventrículos, llegando hasta los músculos, dando respuesta al estímulo original. Voltaire (1694-1778) describió la epífisis como el director del cerebro, guiando la operación de los hemisferios por medio de dos bandas de nervios.

Rudolph Albert von Kolliker (1850) con sus estudios de anatomía comparada, histología y embriología describió la semejanza con la epífisis de vertebrados inferiores y observó la presencia de fibras nerviosas en la glándula pineal del mamífero. Ahlborn (1884) fue el primero en notificar la remarcada semejanza entre pineal/órgano parietal de algunos poiquiloterms y la estructura de los ojos laterales. Heubner y Marburg (1898) relacionaron la glándula pineal y la reproducción, publicaron casos de tumores pineales asociados a clínica de pubertad precoz, sin embargo la ausencia de repercusiones claramente visibles en el animal pinealectomizado cuestionó su importancia funcional. Santiago Ramón y Cajal (1904) encontró fibras nerviosas ramificadas en la glándula pineal del ratón y sugirió que eran de origen simpático. Studnicka (1905) estableció que la pineal derivaba filogenéticamente de un órgano fotoreceptor con función desconocida.



Herofilo de Alejandria (335-280 a.C.)

- Primera descripción anatómica (s III a.C)
- Vinculó a una función valvular reguladora del "flujo del pensamiento" en el sistema ventricular. Creyó que era una válvula que permitía el paso del espíritu desde el tercer al cuarto ventrículo cerebral.



Claudio Galeno (129-199)

- Anatomía glándula pineal (s. II d.C)
- Localización fuera del sistema ventricular. Forma de cono de piña por lo que llamó "coranium". Atribuyó función de estructura necesaria para dar soporte a los vasos sanguíneos, función de paso entre cerebro y vasos cerebrales.



Andrés Vesalio (1514-1564)

- Situación anatómica precisa (1543).
- Describió su topografía, constitución y situación en su obra "De humanis Corporis Fabrica".



René Descartes (1596-1650)

- Tercer ojo (De Homine,1633). Lugar donde reside el alma, siendo la conexión anatómica entre lo corporal y lo espiritual. Los estímulos percibidos por los ojos son llevados a la glandula pineal, facilita paso de los distintos humores a través de canales o poros en los ventrículos, llegando hasta los músculos, dando respuesta al estímulo original.



Voltaire (1694-1778)

- Describió la epífisis como el director del cerebro, guiando la operación de los hemisferios por medio de dos bandas de nervios.

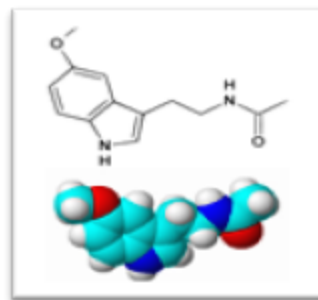


Rudolph Albert von Kolliker (1817-1905)

- Anatomía comparada , histología y embriología.
- Semejanza con la epífisis de vertebrados inferiores.
- Observó la presencia de fibras nerviosas en la glandula pineal del mamífero ( 1850).

Pero el descubrimiento del papel fisiológico de la glándula se inicia con McCord y Allen (1917) quienes observaron in vitro que extractos de la pineal producían un aclaramiento en la piel de anfibios, posteriormente el dermatólogo Aarón Lerner *et al.* (1958) aislaron por primera vez la hormona pineal que producía este efecto tras procesar cromatográficamente 250.000 pineales bovinas.

Describieron su estructura química: 5-metoxi-N-acetiltriptamina (FIGURA 8) y la denominaron Melatonina por derivarse de la serotonina (5-hidroxitriptamina) y por referencia a la melanina, por sus efectos sobre la pigmentación de la piel de ranas.



**FIGURA 8: 5-metoxi-N-acetiltriptamina.**

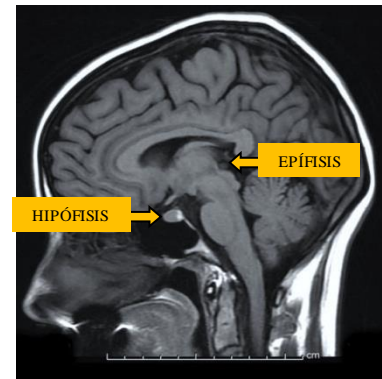
En 1959 se describieron las células pineales con actividad secretora; los pinealocitos, de naturaleza similar a las células fotorreceptoras de la retina (Holmgren U 1959). Y será diez años después en 1965 cuando se describe la función de la glándula pineal como reloj biológico debido a su efecto cronobiótico o de regulación del sueño (papel atribuido inicialmente a la glándula, no a la principal hormona producida por ella, la melatonina), Wurtman y Axelrod (1965) identificaron la vía de síntesis de la melatonina y regulación de la glándula pineal ligada al fotoperiodo. Acuñaron la expresión de “transductor neuroendocrino” para describir la glándula como un órgano que convierte un estímulo neural proveniente de la retina y originado por la luz ambiental en una respuesta endocrina; la producción de melatonina.

Al mismo tiempo se descubrió su función gonadal, Hoffman y Reiter (1965) demostraron que la oscuridad o fotoperiodos cortos, inducía cambios gonadales en el hámster, que podían ser suprimidos por la pinealectomía. También se demostró la importancia de la luz-oscuridad en el control de la función pineal y los efectos de la glándula pineal en la reproducción de los mamíferos (Fiske VM 1968) y efectos antigonadales sobre el sistema reproductivo de mamíferos (Lerner AB 1978).

La pineal adulta está inervada por fibras postganglionares que se originan en el ganglio cervical superior, por lo que se le puede considerar un órgano efector del sistema nervioso autónomo. Está constituida por una red de tejido conectivo ricamente vascularizado, siendo uno de los tejidos con mayor flujo sanguíneo en relación a su tamaño. En su interior hay una red de fibras conjuntivas donde se encuentran los pinealocitos, células nobles de la glándula pineal productoras de melatonina, así como algunas células gliales (Reiter RJ 1981). La pineal humana puede calcificarse a edades tempranas, por lo que se pensó que era un órgano vestigial y puesto que los pinealocitos se asemejaban a las células sensoriales de la retina, fue considerada como un vestigio de este órgano visual primitivo. Aunque los descubrimientos más importantes fueron los relacionados con los efectos antigonadales en el sistema reproductor de los mamíferos (Hadley AJ 1997).

### **1.3.2. ANATOMÍA DE LA GLANDULA PINEAL.**

La glándula pineal ubicada en el epítalamo, entre ambos tubérculos cuadrigéminos superiores, se desarrolla a expensas de una evaginación del techo del III ventrículo, es denominada epífisis o excrecencia superior en contraposición a la hipófisis o excrecencia inferior (FIGURA 9).



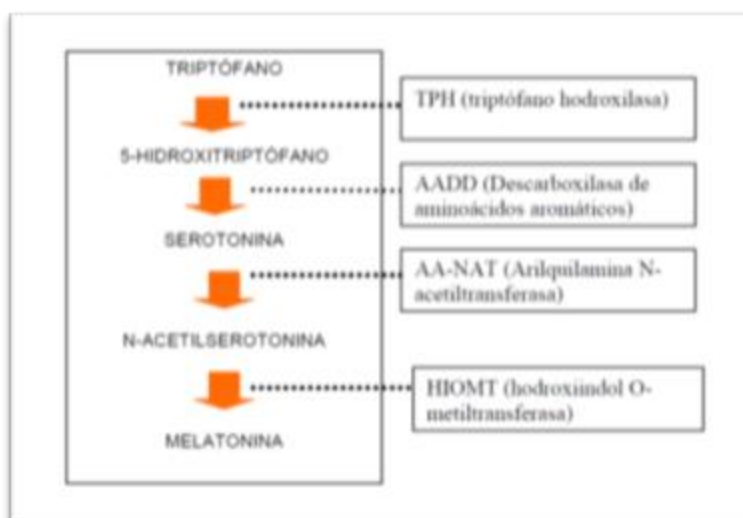
**FIGURA 9: Situación anatómica de la glándula pineal**

Recibe información sobre la luz ambiental a través de la vía retina-NSQ-proyecciones descendentes autonómicas a la columna intermediolateral cervical-ganglios simpáticos cervicales superiores-inervación simpática posganglionar pineal. Existen proyecciones centrales desde áreas como el tálamo y el hipotálamo cuyo papel no está aclarado.

El tipo celular más característico de la glándula pineal es el pinealocito o célula epifisaria donde tiene lugar la síntesis de melatonina a partir del triptófano. El resto de la masa glandular está compuesta por elementos gliales y por fibroblastos. La calcificación de la pineal humana se inicia durante la segunda década de vida y hacia los 60 años de edad el 70% de todas las glándulas pineales pueden estar, al menos parcialmente calcificadas (Hadley AJ 1997), sin embargo incluso en estados de calcificación avanzados la glándula pineal puede seguir produciendo melatonina. La variación luz-oscuridad en la síntesis de melatonina es el hecho esencial que explica la participación de la glándula en la fisiología de los ritmos biológicos. La función de la melatonina es doble: por un lado 'abre las puertas del sueño' al inhibir la actividad promotora de la vigilia de los NSQ al caer la tarde y a su vez es la 'hormona de la oscuridad' código químico de la duración de la noche. Incluso en los pacientes ciegos con retinas degeneradas, la luz puede regular la función neuroendocrina (Hätönen T 1998).

### **1.3.3. SÍNTESIS DE INDOLAMINAS EN LA GLÁNDULA PINEAL**

El triptófano aminoácido esencial que ingresa en el organismo como constituyente de las proteínas de la dieta, tras actuar las proteasas de la luz intestinal es absorbido y transportado en sangre unido a la albúmina en un 80-90%. La mayor parte se utiliza para la síntesis de proteínas, pero una pequeña parte se metaboliza sobre todo en intestino, hígado y cerebro, produciendo gran variedad de derivados. Una de las cuatro vías descritas de metabolización del triptófano es la de la Melatonina.



**FIGURA 10: Síntesis de melatonina a partir del triptófano en el pinealocito.**

La **vía de los Metoxiindoles o de la Melatonina** se realiza en la glándula pineal y en otros tejidos productores de melatonina como retina, glándula harderiana, hígado, intestino, riñones, adrenales, timo, tiroides, células inmunes, páncreas, ovarios, cuerpo carotídeo, placenta y endometrio. El mecanismo de síntesis en la glándula pineal es el más conocido, los fotorreceptores de la retina transforman las señales lumínicas en nerviosas, llevando la información hasta la glándula pineal mediante un circuito neuronal en el que participan distintos nervios (el nervio óptico, el supraquiasmático y el ganglio cervical superior), los pinealocitos captan el triptófano de la circulación y desarrollan cuatro reacciones que dan lugar a la síntesis de melatonina (FIGURA 10).

### 1.3.4. LA MELATONINA

Segregada fundamentalmente por la glándula pineal, su síntesis tiene un ritmo circadiano máximo durante la noche seguido por niveles más bajos de producción durante el día. Este ritmo circadiano es generado por el marcapasos central el NSQ del hipotálamo y está sincronizado a ciclos de 24 horas, día/noche por la luz ambiental que actúa a través del tracto retinohipotalámico (Morin LP 2006). La melatonina circulante es metabolizada principalmente en hígado donde primero es hidroxilada en la posición C6 por las monooxigenasas del citocromo P450 (isoenzimas CYP1A2 y CYP1A1) y conjugado después con el sulfato para ser excretado como 6-sulphatoxymelatonin (aMT6S) en orina (Hardeland R 2006). Su paso de la circulación periférica es bifásico con períodos entre 3 y 45 minutos (Claustrat B 2005).

Tiene múltiples mecanismos de acción (Herxheimer A 2002, Claustrat B 2005, Arendt J 2006, Hardeland R 2006, Molina Carballo A 2007, Pandi-Perumal SR 2008, Muñoz Hoyos A 2009, Webb EA 2010, Reiter RJ 2010, Fornaro M 2010, Elkhayat HA 2010, Diethelm K 2010, Chahbouni M 2011, Bagci S 2011, Shinohara H 2011, Uberos J 2011, Tuli HS 2015) y se han identificado receptores tanto en SNC como en la periferia. Se ha completado el clonado de los receptores MT1 y MT2,

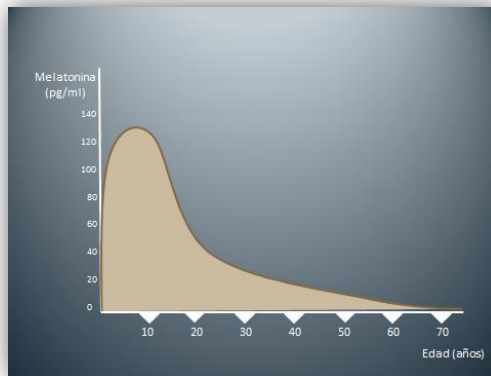


pertenecientes a la superfamilia de receptores de membrana asociados con proteínas G, que median la inhibición por melatonina de la adenilato ciclasa (y en el caso del receptor MT2 de la guanilato ciclasa) y participan en la acción de la melatonina sobre la fase y la amplitud de los ritmos circadianos. Por su liposolubilidad la melatonina atraviesa las membranas y se asocia con proteínas citoplasmáticas como el 'receptor' MT3 y la calmodulina. El 'receptor' MT3 tiene un 95% de homología con la quinona reductasa 2 y se piensa que la melatonina actúa modificando de forma directa esta enzima, por lo que se ha vinculado con la respuesta inflamatoria y la regulación de la presión intraocular. Por último, la melatonina accede al núcleo celular donde también se han descrito receptores que pertenecen a la superfamilia de los receptores huérfanos RZR/ROR, que tienen que ver entre otras funciones, con la modulación de la 5-lipoxigenasa y participan en la inmunomodulación. Así tanto en el citoplasma como en el núcleo celular la melatonina tiene importantes efectos antioxidantes, además tiene efecto antiapoptótico y citoprotector que se atribuye a una actividad estabilizadora de la membrana mitocondrial.

#### **1.3.4.1. SECRECIÓN DE MELATONINA CON EDAD**

La evolución ontogénica del ciclo vigilia-sueño en el ser humano nos muestra que al nacer este ritmo es ultradiano y va aumentando el tiempo dedicado a la vigilia a expensas de la disminución de ambas fases del sueño, fenómeno que continua hasta el final de la vida. Los recién nacidos duermen 16 o más horas diarias con un sueño polifásico organizado en sucesivas etapas de vigilia y sueño. El sueño se hace bifásico hacia los 4-5 años con periodos de sueño durante la noche y la siesta, para llegar al adulto y convertirse en la mayoría de las personas en monofásico (vigilia de día y sueño de noche). El sueño en el adulto tiene una duración promedio de siete horas y media, con amplias variaciones personales que oscilan en un rango de normalidad de cinco a diez horas. Este promedio disminuye a cinco o seis horas en el anciano (FIGURA 11). Existe una asociación longitudinal entre la secreción de melatonina y la duración del sueño (Diethelm K 2010).

Tras determinar los niveles de melatonina en sangre de cordón umbilical se evidencian diferencias diurnas y nocturnas, lo cual sugiere que existe un ritmo de secreción de melatonina (Muñoz Hoyos A 1992) pero este es un reflejo del ritmo materno. La glándula pineal del recién nacido secreta activamente melatonina pero no de una manera rítmica, teniendo niveles estables las 24 horas del día (Muñoz Hoyos A 1993, Bağcı S 2010). El desarrollo de la secreción rítmica de melatonina en recién nacidos a término se inicia aproximadamente a las 12 semanas de vida. En los tres primeros meses se han evidenciado niveles crecientes de melatonina en plasma cuando los niños sufren un *distrés* agudo (con la finalidad de proporcionar la protección antioxidante en esta etapa vital) (Muñoz Hoyos A 2007) o cuando se les somete a una privación ligera continua de la señal fotoperiódica (Jaldo-Alba F 1993) lo cual indica que son sensibles a los cambios en la iluminación ambiental, indicando que funcionan algunas características de los NSQ.



**FIGURA 11: Secreción de Melatonina con la edad.**

También en los niños se ha valorado la respuesta pineal al estrés, objetivando un aumento de la biodisponibilidad de melatonina como respuesta al estrés agudo que podría contribuir a mantener el equilibrio homeostático, en cambio con la tensión crónica se objetivó una respuesta opuesta con una reducción significativa de la melatonina (Muños Hoyos 2009).

Así la secreción rítmica de la melatonina se inicia en los seres humanos durante el tercer o cuarto mes de vida y alcanza normalmente su máxima amplitud alrededor de los 4-7 años (Arendt J 2006), posteriormente irá declinando su secreción con la edad, sobre todo a partir de la pubertad (Shinohara H 2011). Numerosos datos sugieren que los niveles elevados de melatonina durante la infancia mantengan el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal en quietud, ejerciendo así un efecto inhibitorio sobre el desarrollo puberal. La disminución de la melatonina activa la secreción pulsátil hipotalámica de la hormona gonadotrópica que activa el eje reproductivo que da lugar al inicio de la pubertad. La secreción disminuye perceptiblemente en los estadios Tanner I y II con disminuciones subsecuentes de las fases más posteriores (Murcia García J 2002).

#### **1.3.4.2. FUNCIONES DE LA MELATONINA.**

- **Cronobiótica o de regulación del sueño:** Desempeña como función principal la coordinación de la ritmicidad circadiana del ciclo vigilia-sueño. El incremento vespertino de la secreción de melatonina se asocia con el desencadenamiento del sueño. La melatonina representa una 'manecilla' del reloj biológico en el sentido que responde a señales provenientes del NSQ y la variación temporal de su ritmo indica el estado del reloj, tanto en términos de fase (horario en el reloj interno en relación con el horario externo) como de amplitud (Claustrat B 2005).

Un respaldo para tal función fisiológica deriva de estudios clínicos en ciegos con ambliopía total (con disfunción de las células ganglionares de la retina intrínsecamente fotosensibles) (Pérez-Rico C 2009) que muestran un curso libre de sus ritmos circadianos (presentan ritmos de unas 25 h/día). En estos sujetos se ha podido sincronizar el ciclo vigilia-sueño a un período de 24 horas suministrándoles melatonina, mejorando el sueño y el estado de ánimo (Webb EA 2010).

En adultos mayores y en pacientes dementes con desincronización del ciclo vigilia-sueño, la administración de melatonina reduce la variabilidad en la hora de inicio del sueño. También se ha visto efectividad para el tratamiento de trastornos depresivos (Fornaro M 2010). El efecto de desplazamiento de la fase por la melatonina es suficiente para explicar su efectividad como tratamiento de los TS secundarios a alteraciones circadianas como el *jet-lag* o el síndrome de fase del sueño retrasada (Skene DJ 1996). Los resultados de un metaanálisis de diez ensayos comparando melatonina con placebo para el *jet-lag* concluyen que es notablemente eficaz y debe ser recomendado para los viajeros que cruzan 5 o más zonas horarias, particularmente en dirección este y especialmente si han experimentado *jet-lag* en viajes anteriores y las dosis de 5 mg parecen ser la más eficaz (Herxheimer A 2002).

Se ha demostrado la eficacia y la tolerabilidad de la melatonina en el tratamiento de los TS en niños con TEA grupo con una alta prevalencia de TS (44-83% de los niños con TEA en edad escolar) (Artigas-Pallarés J 2001, Wirojanan J 2009, Miano S 2010), probablemente multifactorial con factores neuroquímicos (anomalías en la transmisión serotoninérgica o una concentración baja de melatonina causada por un déficit primario en la actividad de la acetilserotonin metiltransferasa), psiquiátricos (ansiedad) y conductuales (malos hábitos de sueño).

- **Reguladora de la función sexual:** En el hombre la melatonina tiene también su papel en la maduración sexual, el desarrollo puberal va ligado a un descenso de la melatonina plasmática (Carskadon MA 1997) y una disfunción pineal puede adelantar la pubertad mientras que la hiperproducción de melatonina puede retrasarla.

En relación al ciclo reproductivo la especie humana no se caracteriza por la presencia de fuertes patrones estacionales, pero se ha comprobado cierta tendencia hacia la distribución estacional de las concepciones. En las latitudes septentrionales con dos horas extra de secreción de melatonina en invierno, aparecen descensos en concentración de esteroides y en los embarazos.

- **Antioxidante:** Donde se reconocen varios mecanismos de acción.

- Actividad de "barredor" de radicales libres: en particular neutraliza el radical hidroxilo con una efectividad que multiplica por 5 al glutatión y por 14 al manitol. Además se ha mostrado efectiva en la neutralización del peróxido de hidrógeno, el singlete de oxígeno, el anión peroxinitrilo y el radical peróxido (Reiter R 1997).
- Se metaboliza a otros compuestos de gran actividad antioxidante: en el cerebro la melatonina se metaboliza para formar N1-acetyl-N2-formyl-5-methoxykynuramine (AMFK) y N1-acetyl-5-methoxykynuramine (AMK) (Hardeland R 2005, Hardeland R 2011).
- Es un antioxidante indirecto: estimula la síntesis de enzimas antioxidantes (glutatión peroxidada, glutatión reductasa, glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa, catalasa y superóxido dismutasa) e inhibe la síntesis de enzimas prooxidantes (Hardeland R 2005). Además

potencia otros antioxidantes como el glutatión y las vitaminas E y C y aumenta la eficacia de la cadena respiratoria (Bagci S 2011).

Cuando las toxinas pasan la barrera hematoencefálica pueden producir daños especialmente a nivel mitocondrial, que si son severos causan apoptosis o necrosis de neuronas y glía. La pérdida de células de cerebro compromete las funciones del SNC expresado como déficits motores, sensoriales, cognitivos y psicológicos. Por la acción antioxidante de la melatonina podemos explicar su función de neuroprotección (García JJ 1997, Reiter RJ 2010). En los pacientes con Síndrome de Down se demuestra que existe una mayor actividad superóxido dismutasa que se relaciona con un aumento de la peroxidación lipídica, los niveles de melatonina plasmática y de kinurenina urinaria son menores que en la población de control, junto con niveles más altos de ácido kinurénico y ácido antranílico, circunstancias que constituyen un riesgo añadido de daño por radicales libres responsables de muchos de los cambios degenerativos observados en estos pacientes (Uberos J 2010). Los resultados de los estudios están animando para utilizar la melatonina como promotor del sueño, en la prevención de la progresión de enfermedades neurodegenerativas (Hardeland R 2006) y como anticonvulsivo (Acuña Castroviejo D 1995). Se ha demostrado un aumento de la melatonina durante los episodios convulsivos en niños epilépticos o con crisis febriles, participando así en la respuesta del organismo frente a la crisis (Molina Carballo A 2007). También el uso de melatonina se ha ensayado en pacientes con epilepsia intratable, con mejoría de los fenómenos relacionados con el sueño y con disminución de la gravedad de las convulsiones (Elkhatat HA 2010, Uberos J 2011).

- **Antienvejecimiento:** No existen suficientes datos que permitan afirmar de forma contundente que es un agente rejuvenecedor, aunque sus acciones sobre distintos procesos biológicos repercuten de forma beneficiosa en el envejecimiento (Tuli HS 2015).

Su síntesis no es constante a lo largo de la vida, su producción comienza a los tres o cuatro meses de edad aumentando hasta un máximo entre los 8 y los 10 años. Entre los 15 y 20 años ocurre una caída en los niveles del 80 % debida probablemente al incremento de la talla del cuerpo, a pesar de la producción constante de melatonina después de la infancia. Durante las décadas siguientes el contenido de melatonina disminuye moderada y progresivamente hasta los 70-90 años en que sus niveles son los más bajos. Existen estudios sobre la administración de melatonina a roedores adultos consiguiendo una prolongación de su vida entre un 10 y un 15%.

-**Oncostático:** La administración de melatonina reduce el crecimiento tumoral y prolonga la supervivencia sobre todo en cánceres dependientes de hormonas reproductoras, como el de mama o el de ovario. Se supone que la melatonina influye directamente en el cáncer a través del sistema inmunitario e indirectamente por el sistema neuroendocrino que a su vez regula el inmunitario (Vriend J 2015).

- **Inmunomodulador:** La capacidad inmunomoduladora está demostrada “in vivo” e “in vitro” (Hardeland 2011, Tuli HS 2015). Es capaz de modular la respuesta inmunitaria innata y adaptativa, promueve un aumento de peso de órganos inmunitarios y estimula su función a través de la activación de la proliferación celular y de mediadores inmunológicos en timo, bazo y médula ósea. Además, estimula la actividad de neutrófilos, macrófagos y células NK (*natural killer*) y modula la producción de citoquinas. Respecto a la inmunidad adaptativa, la melatonina favorece el incremento de los linfocitos B y T, regula tanto la respuesta humoral como la celular por medio de la modulación de mediadores, como la 5-lipoxigenasa o la IL-2.

Se han determinado cuatro mecanismos a través de los cuales la melatonina es capaz de realizar las funciones anteriormente descritas.

- Es capaz de unirse directamente a los receptores de membrana MT1 y MT2.
- Pasa fácilmente la membrana plasmática debido a su carácter lipofílico:
  - actúa directamente como neutralizador de radicales libres.
  - interaccionar con proteínas citosólicas como la calmodulina, proteína quinasa C y la proteína MT3.
- Como último mecanismo conocido está el de interacción directa con los receptores nucleares pertenecientes a la familia RZR\ROR, ya que la melatonina es capaz de llegar al núcleo.

En los pacientes con distrofia muscular de Duchenne la administración de melatonina redujo perceptiblemente el proceso hiperoxidativo e inflamatorio, reduciendo el proceso degenerativo del músculo (Chahbouni M 2010, Chahbouni M 2011). En pacientes pediátricos sépticos las concentraciones nocturnas de melatonina no están disminuidas (como en los adultos) a pesar de tener una enfermedad severa, así el niño posee mayor defensa ante la enfermedad por un mayor potencial inmunomodulador y actividad antioxidante directa proporcionado por la melatonina (Bagci S 2011).

Según Hardeland R. *et al.* (2006) la diversidad de acciones de la melatonina, el número demostrado de lugares de unión, las diferentes proteínas G de acoplamiento de membrana, la existencia de numerosas células y órganos de actuación, la síntesis pineal y extrapineal y la posibilidad de acciones adicionales por los metabolitos, demuestran una excepcional pleiotropía. Esto puede reflejar la diversidad de funciones, pero también la complejidad del problema cuando se quieren designar acciones específicas en términos experimentales y de aplicación.

### **1.3.5. TRASTORNOS DEL RITMO CIRCADIANO DEL SUEÑO.**

Los trastornos del ritmo circadiano del sueño se clasifican en primarios (trastorno de fase avanzada del sueño, trastorno de fase retrasada del sueño, ritmo irregular de sueño-vigilia y el trastorno del ciclo de 24 h sueño-vigilia o de libre recorrido) y en secundarios (*jet-lag*, trabajo nocturno o a turnos, secundario a enfermedades y secundario a drogas o medicaciones) (Bjorvatn B 2009, Wyatt JK 2011).

- **TRASTORNO DE FASE ADELANTADA DEL SUEÑO:** Se caracteriza por dormir temprano y despertar varias horas antes de lo convencional o socialmente aceptable. Los pacientes informan de somnolencia por la tarde y despertar espontáneo temprano en la mañana. En la fisiopatología se implican factores genéticos y ambientales. La mutación del gen *hPer2* se ha encontrado en los individuos de la misma familia. La prevalencia en la población general es desconocida, aunque aumenta con la edad. Se estima que afecta 1% de adultos de mediana edad y ancianos. La incidencia es similar en ambos sexos.
- **TRASTORNO DE FASE RETRASADA DEL SUEÑO:** Se caracteriza por dormir tarde y despertar varias horas después de la hora convencional o socialmente aceptable. La prevalencia en la población general es de 7 a 16%. Más común entre adolescentes y adultos jóvenes. Se estima suponen un 10% de los pacientes diagnosticados como insomnio crónico. En la fisiopatología se implican factores genéticos y ambientales. La mutación del gen *hPer3* se ha encontrado en individuos de la misma familia. Factores ambientales pueden precipitar el trastorno como son la disminución de exposición lumínica matutina o la exposición excesiva vespertina, los turnos de trabajo y los viajes que implican cambios de zona horaria.
- **RITMO IRREGULAR SUEÑO-VIGILIA:** No se presenta un patrón definido del ciclo sueño-vigilia y dependiendo de la hora del día el paciente puede presentar insomnio o somnolencia excesiva. Entre los factores predisponentes incluyen higiene del sueño inadecuada y la falta de exposición a agentes externos, como la luz del sol, actividades físicas y sociales como ocurre en los ancianos institucionalizados. La fisiopatología involucra anomalías anatómicas o funcionales del mecanismo de sincronización circadiana. Este patrón también se observa en asociación con enfermedades neurológicas como la demencia y en niños con discapacidad intelectual. Los diarios del sueño, la actigrafía, la PSG registran la falta de un patrón de ciclo regular de sueño-vigilia. La monitorización de otros ritmos circadianos como la temperatura corporal también demuestra la falta de ritmicidad. La suma del tiempo total del sueño en 24 h es esencialmente normal para la edad.
- **TRASTORNO DEL CICLO DE 24 H SUEÑO-VIGILIA O DE LIBRE RECORRIDO:** Se caracteriza por síntomas de sueño que ocurren como resultado de la duración más larga (aproximadamente 25h) del ciclo del mecanismo de sincronización circadiana. Insomnio y somnolencia excesiva se relacionan con sincronización anormal entre el ciclo de luz/oscuridad de 24 horas y el ritmo circadiano de sueño-vigilia endógeno. Los individuos

ciegos están más predispuestos a este trastorno y solo se han descrito en personas con visión normal en raros casos de aislamiento. Se acompaña de síntomas depresivos y trastornos del humor.

Así los trastornos del ritmo circadiano se caracterizan por un desajuste entre el ritmo circadiano intrínseco y el ambiente, son comunes en la práctica clínica y a menudo conducen a somnolencia excesiva y a insomnio, con los que se confunden (Bjorvatn B 2009). La investigación clínica en humanos llevó a la Academia Americana de Medicina del Sueño a elaborar unas recomendaciones para su diagnóstico (Morgenthaler TI 2007) donde los cuestionarios son opcionales, los diarios del sueño y la actigrafía orientativos, la PSG no está indicada de rutina pero puede ser útil para descartar la presencia de otro trastorno primario del sueño y los marcadores de fase circadiana son los que confirman el diagnóstico, aunque no están indicados de rutina. Recientemente también la Academia Americana de Medicina del Sueño ha publicado unas recomendaciones para el tratamiento (Auger RR 2015).

### **1.3.6. DIM LIGHT MELATONIN ONSET (DLMO).**

Varios ritmos circadianos se han utilizado para determinar la fase del marcapasos circadiano endógeno, pero se ha comprobado que el ritmo circadiano de la melatonina (FIGURA 12) es el más fiable, ya que a diferencia de otros ritmos solamente puede verse enmascarado por la luz brillante, sin afectarse por el sueño o por la actividad (Lewy AJ 1989, Lewy AJ 1996, Eastman CI 2000, Zele AJ 2011, Papaioannou I 2012, Zhu Y 2013).

Y dentro del ritmo circadiano de secreción de melatonina, el *marcador más fiable de la posición de la Fase circadiana* en que se encuentra el individuo, es la determinación del inicio de la secreción de melatonina bajo condiciones de luz tenue o *Dim Light Melatonin Onset* (DLMO) (Lewy AJ 1996, Lewy AJ 1999, Pandi-Perumal SR 2007, Lewy AJ 2007, Rahman SA 2009, Conroy DA 2012, Sletten TL 2015). Los diarios de sueño o la PSG no predicen confiablemente el DLMO o sincronización circadiana (Keijzer H 2011, Keijzer H 2014).

La determinación del ritmo de secreción de melatonina a lo largo del día puede hacerse a través de muestras en plasma, en saliva o mediante la determinación de su metabolito activo en orina, la *6-sulphatoxymelatonin* (aMT6S). Para determinar el DLMO se precisan 5 muestras ya sea de sangre, saliva o en orina (FIGURA 13). Las determinaciones de sangre son más cruentas para el paciente y las de orina horaria dificultosas, así hoy en día es la determinación de la melatonina salivar la más cómoda y sencilla para el paciente.

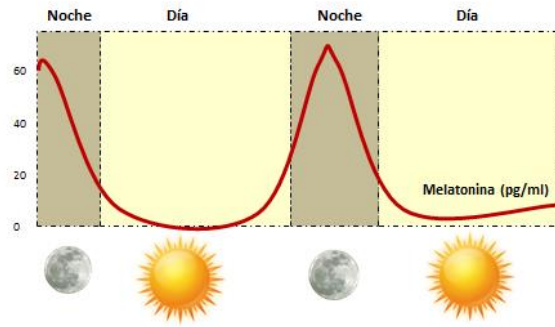


FIGURA 12: Secreción de melatonina a lo largo del día.

Se han comparado en numerosos estudios los resultados del DLMO en diferentes muestras y se ha verificado que la melatonina salivar es una alternativa fiable a la melatonina sérica para el estudio de la fisiología de la glándula pineal, ya que los niveles de melatonina salivar reflejan los niveles séricos (Voultsios A 1997, Bagci S 2010), llegando a la conclusión que el coeficiente de correlación entre las medidas en plasma y saliva de la DLMO es de 0.93, por tanto las dos medidas son equiparables. La concentración de DLMO se ha definido en suero para ser valorable en 10 pg/ml, con la validación de las medidas plasma-saliva se ha definido la concentración salival equivalente de DLMO para ser valorable en 4 pg/ml (Nagtegaal E 1998).

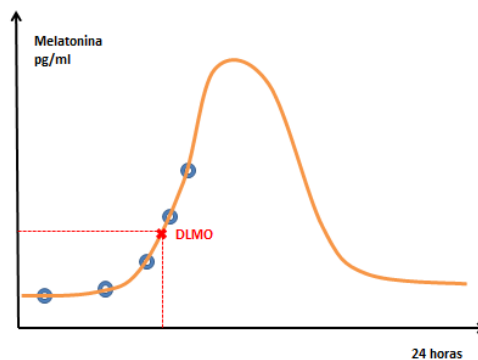


FIGURA 13: Determinación del DLMO a partir de 5 muestras horarias de sangre, saliva u orina.

Debe tenerse en cuenta que se determina el inicio de la secreción de melatonina “*bajo condiciones de luz tenue*” ya que una iluminación ambiental eléctrica normal-fuerte retrasa el DLMO, tal como lo demostraron Peixoto CA *et al.* (2009) comparando un grupo de niños con luz eléctrica en sus casas y otros sin ella. Pero con las instrucciones correctas los niveles de melatonina endógena pueden ser medidos con fiabilidad en la saliva recogida en el domicilio del paciente (Lewy AJ 2006, Keijzer 2014) y no se encuentran diferencias significativas en cuanto a la recolección de las muestras de saliva en casa o en el laboratorio (Pullman RE 2012, Burgess HJ 2015).

La época del año en que se realizan los estudios no interfiere en los resultados obtenidos, según comprobaron Crowley SJ *et al.* (2006) quienes determinaron el DLMO en muestras salivares en un



grupo de 149 niños entre 9-17 años en época escolar y los compararon con otro grupo de 59 niños entre 9-16 años cuyas muestras salivares fueron determinadas en época estival, con resultados equiparables sin diferencias significativas. Tampoco difieren los estudios en las evaluaciones realizadas durante la semana y los fines de semana (Burgess HJ 2005, Wyatt JK 2006). Con la adolescencia hay unos cambios hormonales que también van a influir al sueño. Se ha medido el ritmo circadiano de secreción de melatonina en muestras salivares y se ha visto que en la etapa de la adolescencia el periodo circadiano intrínseco de los adolescentes es mayor de 24 horas (Carskadon MA 1999). Comparando las etapas puberales (Tanner 1 a Tanner 5) determinando el DLMO, se vio que este se atrasa alrededor de 1 hora desde el estadio 1 al 5 de Tanner, lo que demuestra un cambio en el ritmo vigilia-sueño en la época de la adolescencia (Taylor DJ 2005).

#### **1.3.6.1. UTILIDAD CLÍNICA DEL DLMO.**

Se ha utilizado clínicamente para el diagnóstico de las alteraciones del ritmo circadiano del sueño tanto primarios como secundarios. El DLMO es un instrumento preciso para diferenciar entre pacientes con TS con o sin alteración del ritmo circadiano subyacentes (Pandi-Perumal SR 2007).

Es crucial para un tratamiento óptimo de los trastornos del ritmo circadiano conocer la sincronización circadiana individual medida con el DLMO para asegurar la administración óptima la luz o melatonina y producir los cambios deseados en la fase circadiana. Para proporcionar un retraso de fase correctiva, debe programarse la exposición a la luz en la noche y la melatonina debe ser administrada en la mañana y para proporcionar un avance de fase correctiva, exposición a la luz debe programarse en la mañana y la melatonina debe ser administrada en la tarde (Nagtegaal JE 1998, Burgess HJ 2005, Lewy AJ 2006, Lewy AJ. 2007, Burke TM 2013, Keijzer H 2014). El tratamiento combinado de luz y de melatonina es el que tiene mayores resultados (Paul MA 2011, Burke TM 2013)

La capacidad para combinar señales de tiempo circadiano tiene implicaciones importantes para la comprensión de los principios fisiológicos fundamentales del sistema circadiano humano. El cumplimiento de horarios fijos también tiene implicaciones (Sharkey KM 2011). Las diferencias individuales en el reloj circadiano humano tienen implicaciones importantes para el diagnóstico y tratamiento de trastornos del sueño del ritmo circadiano, en particular en individuos con más horarios de sueño-vigilia (Sletten TL 2010).

En los tratamientos con luz para sincronizar el reloj circadiano se ha visto que es más eficaz un periodo más largo de exposición a la luz de intensidad moderada que un periodo más corto de alta intensidad (Dewan K 2011). El momento óptimo de exposición a la luz para producir adelantos de fase es entre las 6:00 y 8:00 h y para los retrasos entre las 2:00 y 3:00h en sujetos con un ciclo de sueño regular (23:00 a 7:00) (Paul MA 2009). Incluso dosis especiales de luz a través de los párpados cerrados pueden suprimir la melatonina y retrasar el DLMO (Figueiro MG 2012).

La melatonina exógena por el efecto hipnótico se utiliza para el tratamiento de los TS y por su efecto cronobiótico para el tratamiento de los trastornos del ritmo circadiano tanto primarios como secundarios (van der Heijden KB 2005, Smith MR 2005, Pandi-Perumal SR 2007, Lewy AJ 2007, Paul MA 2010). El efecto de la melatonina como fármaco cronobiótico fue estudiado en pacientes con Síndrome de fatiga crónica y DLMO retrasado, demostrando una mejoría en la fatiga, en la concentración y en el tiempo total de sueño (van Heukelom RO 2006). También se ha ensayado en niños con insomnio crónico de inicio, y la eficacia del tratamiento para avanzar la fase de sueño se ha predicho gracias a poder determinar la hora de administración de la melatonina tomando como referente DLMO de cada paciente (van der Heijden KB 2005). Se ha establecido la relación dosis-respuesta con el DLMO en niños con insomnio crónico de inicio, demostrando que es efectiva una dosis de 0.05-0.15 mg/kg administrada como mínimo 1 a 2 horas antes del DLMO y antes del tiempo deseado para acostarse (van Geijlswijk IM 2010), adelanta la latencia y el inicio del sueño e incrementa el tiempo total de sueño desde la primera noche. También se han visto efectos sobre el comportamiento en las personas con discapacidad intelectual e insomnio crónico, probablemente por mejorar el mantenimiento del sueño y la ritmicidad circadiana de la melatonina (Braam W 2010).

#### **1.4. REVISIÓN DEL SUEÑO EN EL NIÑO CON TDAH.**

Uno de los aspectos clave en el tratamiento de los niños con TDAH es la valoración de la comorbilidad, ya que más de la mitad de estos pacientes van a cumplir criterios diagnósticos para otro trastorno. Entre estos, cabe destacar las alteraciones del sueño, puesto que la psicopatología de la regulación del ciclo vigilia-sueño y el TDAH comparten mecanismos neurobiológicos (Kirov R 2004). Un factor clave del ciclo de vigilia-sueño es el sistema circadiano, que a nivel molecular consiste en una serie de circuitos de retroalimentación transcripcional de genes reloj, que producen salidas endocrinas, fisiológicas y de comportamiento con una periodicidad cercana a las 24 horas.

Al examinar los ritmos circadianos a nivel conductual, endocrino y molecular en adultos con TDAH pareados con controles, por medio de actigrafía para la determinación de los patrones motrices, muestras de la mucosa oral para la evaluación de la expresión rítmica de los genes de reloj BMAL1 y PER2 y estimación de los niveles de melatonina y cortisol salival, se verifica que los adultos con TDAH tienen cambios significativos en el sistema circadiano, que a su vez puede conducir a una disminución en la duración del sueño y en su calidad. El análisis por actigrafía reveló importante hiperactividad diurna y nocturna en el grupo de TDAH, así como un significativo período de ajuste más corto del aparato locomotor al ritmo circadiano. BMAL1 y PER2 solo demostraron ritmicidad circadiana en los controles, pero no en los TDAH y los ritmos de cortisol y de melatonina se retrasaron considerablemente en el grupo de TDAH. Todos estos datos nos plantean que la modulación de los ritmos circadianos puede representar una nueva vía terapéutica en el tratamiento del TDAH (Baird AL 2012).

### I.4.1. PREVALENCIA DE LOS TS EN LOS NIÑOS CON TDAH.

Los estudios indican que el 30% de niños y hasta el 60-80% de los adultos con TDAH presentan síntomas de TS, tales como somnolencia diurna, insomnio, síndrome de fase del sueño retrasada, sueño fragmentado, síndrome de piernas inquietas (SPI) y trastornos respiratorios del sueño (TRS) (Yoon SY 2012) . La diversidad de resultados por diferentes investigadores plantea desafíos en el establecimiento si los trastornos del sueño son intrínsecos al TDAH o si se producen disturbios debido a TS comórbidos.

La realidad es que en los niños TDAH podemos encontrar una mayor incidencia de problemas de sueño, ya sean primarios o secundarios a los trastornos comórbidos que asocian o a los fármacos usados en el tratamiento (Konofal E 2010), así que las intervenciones para asegurar sueño adecuado (fármacos, terapia conductual y dietéticos) pueden atenuar los síntomas asociados a TDAH, tales como la irritabilidad.

El objetivo de muchos trabajos en los últimos años ha sido conocer la prevalencia de los TS en la comunidad y especialmente en los niños con TDAH (TABLA 6). Los resultados han puesto de manifiesto que los TS son más frecuentes en niños TDAH comparándolos con controles, de ahí la importancia de incorporar elementos de cribado en su evaluación.

<b>TABLA 6. Estudios sobre prevalencia TS en niños TDAH</b>				
<b>País</b>	<b>Autor</b>	<b>Método</b>	<b>Muestra</b>	<b>Resultados</b>
Australia	Sung V <i>et al.</i> (2008)	Entrevista	239 familias TDAH	Los TS fueron comunes (casi 3/4 niños), siendo catalogados por los padres como leves 28,5% y moderados/severos en 44,8%. Los TS moderados/severos se asociaron con peor índice de calidad de vida infantil, peor conducta de los niños, peor salud mental de los padres/cuidadores y alteraciones en la dinámica familiar.
España	Tomás Vila M <i>et al.</i> (2008)	Cuestionario	887 familias de la comunidad	La población con TDAH asocian más TS relacionando las variables inatención, hiperactividad e impulsividad. Los TS que mostraron una relación clara con las tres variables estudiadas fueron; ronquido, enuresis, trastornos del movimiento rítmico, despertares nocturnos y resistencia a la hora de acostarse. Mientras que se asociaron solo con una de las tres variables; TRS, bruxismo, somnolencia diurna, despertar temprano y dificultad para conciliar el sueño.
Alemania	Hvolby A <i>et al.</i> (2009)	Cuestionario	321 familias (45 TDAH, 64 psiquiátricos y 212 controles)	Los padres de los niños TDAH refieren un sueño más alterado que el resto de padres, más resistencia a la hora de acostarse, mayor latencia de sueño, sueño más agitado y pesadillas que los controles. Los despertares nocturnos y el tiempo total de sueño fue similar y el trastorno oposicionista desafiante como elemento comórbido no parece que tuviera efectos sobre la conducta problemática a la hora de acostarse.
China	Li S <i>et al.</i> (2009)	Cuestionario	20.152 familias de la comunidad	4% de los niños chinos en edad escolar tenían historia de TDAH y una mayor prevalencia de TS, especialmente parasomnias, TRS y somnolencia.
EEUU	Meltzer LJ <i>et al.</i> (2010)	Revisión historias clínicas	154.957 pacientes	La tasa de prevalencia de los TS fue del 3.7% significativamente más baja que la prevalencia comunicada en estudios epidemiológicos, lo cual sugiere que en atención primaria puede que se infra- diagnostiquen los

				TS en niños y adolescentes. Los diagnósticos más comunes fueron alteraciones del sueño no especificados, enuresis y TRS. Se determinó como predictor de alteraciones del sueño la comorbilidad con TDAH o TEA.
Australia	Lycett K <i>et al.</i> (2014)	Cuestionario	195 niños con TDAH (5-13 años)	Estudio de cohorte prospectiva. TS que asocian los niños con TDAH, su persistencia a lo largo del tiempo y factores de riesgo/protección asociados. En un 10% de los niños TDAH los TS persisten más de 12 meses y se asocia a la presencia de comorbilidades internalizantes o externalizantes.

#### I.4.2. TRASTORNOS DEL SUEÑO ASOCIADOS AL TDAH.

Aunque son prevalentes los informes subjetivos –sobre todo por parte de los padres– de TS en niños con TDAH, la verificación objetiva es menos robusta. La naturaleza exacta de los problemas del sueño en estos niños está todavía por determinar, por factores como grupos de diagnóstico pobremente definidos, de pequeño tamaño, escasos estudios y limitaciones metodológicas que hacen difícil establecer la relación entre el TDAH y TS definidos.

Cohen-Zion M *et al.* (2004) revisaron 47 estudios relacionados con el sueño en niños con TDAH entre 3 y 19 años (25 de los estudios utilizaron informes subjetivos del sueño, 6 eran estudios de actigrafía y 16 de PSG). Los resultados indican altos índices de informes parentales de alteraciones del sueño en los niños con TDAH tanto medicados como no medicados, sin embargo los datos objetivos del sueño no confirman la mayoría de estos resultados. Aunque el acuerdo entre estudios objetivos no es absoluto, los datos sugieren una mayor actividad durante la noche, una disminución del sueño REM y una somnolencia diurna significativa en los TDAH no medicados cuando se comparan con controles. Los datos también sugieren un predominio creciente de los MPE en TDAH y pequeñas diferencias en los TRS.

Con el meta-análisis realizado por Cortese S *et al.* (2009) se pudo llegar a la conclusión de que los niños con TDAH presentan de manera significativa más alteraciones en las variables tanto subjetivas como objetivas del sueño. Revisaron los estudios entre 1987 y 2008 comparando el sueño en niños TDAH y controles (excluyendo a los tratados farmacológicamente o con procesos comórbidos) obteniendo 16 estudios, con una muestra total de 722 niños TDAH y 638 controles. Así pudieron comparar 9 parámetros subjetivos (basados en cuestionarios o entrevistas) y 15 objetivos (usando actigrafía o PSG) (TABLA 7).

Además de la posibilidad de problemas intrínsecos del sueño, muchos de los problemas de los TDAH pueden ser debidos a la resistencia a la hora de acostarse con conductas más desafiantes y rutinas (Corkum P 2001, Rodopman Arman A 2011). De hecho, la resistencia a la hora de acostarse fue la única conducta de sueño asociada a hiperactividad o problema de conducta tras valorar una muestra epidemiológica de 779 niños entre 6 y 11 años por cuestionarios (Carvalho Bos S 2009).

<b>TABLA 7. Metaanálisis comparando el sueño en niños TDAH con controles (excluyendo a los tratados farmacológicamente o con procesos comorbidos)</b>
<b>Parámetros subjetivos (cuestionarios, entrevistas):</b> los niños con TDAH tienen más resistencia a acostarse, dificultades para iniciar el sueño, despertares nocturnos, dificultad con el despertar matutino, trastornos respiratorios durante el sueño y somnolencia diurna.
<b>Parámetros objetivos (actigrafía, PSG):</b> los niños con TDAH presentan por actigrafía mayor latencia de sueño y menos sueño eficaz y por PSG más cambios de estadios de sueño/ hora, mayor índice apnea-hipopnea, menor eficiencia de sueño y menos tiempo en el test de latencias múltiples.

También en esta línea Hvolby A *et al.* (2008) valoraron los problemas de sueño en TDAH no tratados farmacológicamente mediante estudio caso-control, para conocer la implicación que puede tener el comportamiento oposicionista-desafiante comórbido. Participaron 206 niños entre 5 y 11 años, incluyendo 45 niños con TDAH, 64 con otros trastornos psiquiátricos (grupo psiquiátrico) y 97 niños sanos (grupo control). El sueño fue registrado mediante agendas de sueño y actigrafía, observando que los niños con TDAH tienen mayor latencia de sueño y patrones de sueño más irregulares que el grupo psiquiátrico y controles sanos. El promedio de latencia de sueño en el grupo TDAH fue de 26.3 minutos, 18.6 minutos en el grupo psiquiátrico y 13.5 minutos en el grupo control sano. Aparentemente no hubo relación entre comportamiento oposicionista-desafiante y TS y se encontraron discrepancias entre las variables objetivas de sueño y las subjetivas, ya que los padres sobreestimaron el tiempo de latencia de sueño. Como conclusión los resultados de este estudio ponen de manifiesto que los niños con TDAH presentan TS que no pueden imputarse a un comportamiento oposicionista-desafiante comórbido. Sin embargo, es importante hacer una valoración en profundidad de los TS porque estos pueden ser consecuencia de la percepción de los padres, incluso se ha estudiado la medida en que la influencia de los padres intervienen en estos, en una muestra de 67 niños TDAH entre 5 y 12 años, en la que el 73% de los padres reconocieron problemas del sueño significativos, se evidenció que la aplicación de rutinas constantes, especialmente con la hora de acostarse, puede ser un factor clave para mejorar el sueño de esos niños (Noble GS 2011).

Los problemas de inicio de sueño en el TDAH se relacionan de diversas etiologías que pueden requerir diferentes estrategias de intervención y pueden distinguirse mediante los informes de los padres (Gruber R 2012), a esta conclusión llegaron el grupo canadiense tras valorar los problemas en el inicio del sueño en un grupo de setenta y cinco niños (26 con TDAH y 49 controles) entre 7 y 11 años, mediante cuestionarios y PSG. En ambos grupos los problemas de conducta se reflejaron en los informes de los padres y la tendencia circadiana se reflejó además de en estos, en una mayor latencia en la PSG, pero no se evidenció relación entre la tendencia conductual y circadiana en los niños con TDAH.

Los problemas para iniciar y mantener el sueño en los TDAH están presentes tanto de día como de noche según Wiebe S *et al.* (2013) tras la valoración de ochenta y dos niños (26 TDAH y 56 controles) mediante actigrafía, PSG, Test de Latencias Múltiples del Sueño (MSLT) y Escala de somnolencia de Epworth. Se evidenció mayor somnolencia diurna por la escala de Epworth, pero también una relación entre la inquietud del sueño medida por actigrafía con una mayor latencia del sueño en el test de latencias múltiples en los niños TDAH. Siguiendo una cohorte de niños en un estudio de base poblacional longitudinal se objetiva que los niños con TDAH duermen menos y tienen más despertares nocturnos en todas las edades. Cuando se realiza un seguimiento con gráficos de percentiles, el descenso en la edad específica de  $> 1SD$  en la duración del sueño fue un predictor significativo de TDAH en niños entre 3-5 años ( $P = 0.047$ ) (Scott N 2012).

Los TDAH tienen más TS y también asocian mayores tasas de comorbilidades psiquiátricas como pueden ser la ansiedad o la depresión. Estudiando a 317 niños con TDAH con una edad mediana de 8.9 años (6-18,7) (195 sin comorbilidad, 60 con ansiedad y 62 con depresión) por cuestionario de sueño, se objetivó que la ansiedad en los niños con TDAH contribuyó a generar puntuaciones más altas en los TS y ambas comorbilidades (ansiedad y depresión) se asociaron con mayores puntuaciones en la subescala de latencia de inicio del sueño (Accardo JA 2012), aunque por otro lado, se evidencia una mayor duración del sueño en los niños con problemas emocionales (Carvalho Bos S 2009).

A pesar de que el sueño es un campo extensamente estudiado en niños con TDAH, los estudios sobre el contenido y características de los sueños son muy escasos. Schredl M *et al.* (2010) valoraron los sueños de 103 niños con TDAH y 100 niños sin TDAH (grupo control), encontrando que los sueños en los niños con TDAH no se evocaron con mayor frecuencia que en controles, pero sí mostraron un tono más negativo e incluían más desgracias, amenazas, finales más negativos y agresiones físicas hacia el propio niño.

### **1.4.3. SUBTIPOS DE TDAH.**

En general, los tres subtipos de TDAH (Inatento, Combinado e Hiperactivo-Impulsivo) se asocian con una frecuencia aumentada de TS, pero se encuentran diferencias en función del subtipo, de la comorbilidad y del tratamiento farmacológico.

El subtipo TDAH-Combinado asocia más TS que controles y TDAH-Inatento, con problemas del ritmo circadiano, somniloquia y pesadillas. El subtipo TDAH-Inatento aislado, presenta menos TS y no difiere de los controles, siendo la somnolencia diurna mayor en este subtipo, asociándose con más horas de sueño de lo normal. Los niños medicados tuvieron más problemas para quedarse dormidos que los niños que no recibían medicación y entre los problemas comórbidos, la ansiedad y depresión incrementaron los TS pero no el trastorno obsesivo-compulsivo (Mayes SD 2009, Chiang HL 2010).

La inatención y la hiperactividad se asocian en los pacientes pediátricos con los movimientos periódicos de extremidades (MPE) y con el síndrome de piernas inquietas (SPI), según se extrae de la valoración mediante cuestionario de una muestra de 866 niños entre 2 y 13.9 años realizada por Chervin RD *et al.* (2002). El índice de MPE muestra una asociación lineal con la hiperactividad (Chervin RD 2001), aunque su prevalencia tras valoración retrospectiva de estudios PSG se estima en un 7.8%, siendo actualmente infradiagnosticado en niños (Bokkala S 2008), aunque hay que tener en cuenta la variabilidad individual noche a noche en los índices de MPE que presentan los niños, tal como se ha observado en adultos (Picchiatti MA 2009).

La hiperactividad no demostró ninguna asociación significativa en niños con desórdenes de la respiración durante el sueño tras valoración con PSG y escalas de hiperactividad (Chervin RD 2001). Aunque los mismos autores en estudios posteriores con cuestionario de valoración de sueño e hiperactividad en una cohorte prospectiva de valoración a los 4 años, demuestran que síntomas como el ronquido y otros desórdenes de la respiración durante el sueño son factores de riesgo fuertes para la aparición o la exacerbación futura del comportamiento hiperactivo (Chervin RD 2005). Aunque también hay autores que no consideran ni al SPI ni el Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) como desórdenes comunes en los pacientes con TDAH (Sangal RB 2005).

#### **1.4.4. ARQUITECTURA DEL SUEÑO.**

Valorando el sueño de niños TDAH mediante PSG, se ha visto que no presenta grandes alteraciones en su arquitectura que indiquen la existencia de un foco lesivo. La diferencia en cuanto a niños controles, radica en que los niños con TDAH tienen un aumento del porcentaje de la fase N3 de sueño y como consecuencia un aumento del porcentaje de sueño lento. Esto también se da en otros trastornos del comportamiento y del desarrollo caracterizados por un déficit en el control de impulsos (Bernal-Lafuente M 2004).

Los cambios en el sueño REM asociados a la psicopatología específica del TDAH, solo se hacen evidentes cuando se tiene en cuenta el efecto de la primera noche. Lo cual indica que la adaptación y la psicopatología propia del TDAH pueden ejercer efectos opuestos en el sueño REM en los niños (Kirov R 2012). La valoración de la arquitectura del sueño mediante PSG de veinte niños entre 8 y 15 años con TDAH subtipo combinado no medicados y 19 controles sanos, emparejados por edad y género, durante dos noches para evitar la posible confusión de la primera noche, llevó a concluir que en el efecto de la primera noche no hubo diferencias en los grupos, pero en la segunda noche, en el grupo TDAH se evidenció una mayor cantidad de sueño REM y una menor latencia de este, relacionado con una mayor inatención e hiperactividad.

Un elevado porcentaje de niños con el diagnóstico de TDAH presenta descargas epilépticas focales durante el sueño (16,7%) con un carácter inespecífico. Y cuando se valoran niños con TDAH que tiene síntomas de alteraciones del sueño, parece ser que las patologías más relacionadas son los

trastornos respiratorios durante el sueño (TRS) y los MPE (Goraya JS 2009) por lo que algunos autores promueven la conveniencia de inclusión de la PSG, como parte del despistaje diagnóstico del TDAH (Silvestri R 2009) .

El Patrón Alternante Cíclico (PAC) es una inestabilidad en el sueño NREM que presenta cambios importantes dependientes de la edad desde el nacimiento hasta la edad peripuberal. Se ha estudiado en los TRS, en trastornos o parasomnias del despertar (sonambulismo y terrores nocturnos), en narcolepsia pediátrica, en dificultades del aprendizaje con retraso mental (X- Frágil, Síndrome de Down, TEA, Prader-Willi) o sin retraso mental (Dislexia, Síndrome de Asperger, TDAH) y se ha visto que el patrón está casi siempre aumentado en estas condiciones a excepción de las parasomnias del despertar y algunos casos de SAOS. El PAC puede considerarse como una ventana en el sueño pediátrico, permitiendo una nueva visión de cómo el cerebro durante el sueño está influenciado por una patología específica o como mecanismos protectores durante el sueño tratan de contrarrestar eventos internos o externos que lo alteran (Miano S 2006). No existen diferencias significativas en la macroestructura del sueño de niños TDAH y controles, pero se evidencian diferencias significativas en la microestructura por alteración del PAC (Přihodová I 2012, Akinci G 2015).

La actividad de sueño de ondas lentas (*low wave sleep* -SWA-, EEG frecuencia entre 1 y 4,5 Hz) es una característica importante del sueño NREM, que parece participar críticamente en la plasticidad cortical. Estudios con electroencefalografía de alta densidad (hd-EEG) demostraron que la distribución topográfica SWA refleja la maduración cortical, expresando un máximo local que es característico para un cierto rango de edad. Comparando casos y controles, los niños con TDAH mostraron una distribución topográfica de SWA menos madura en comparación con niños sanos de la misma edad y sexo. Este retraso en la neuromaduración en el TDAH coincide con neuroimagen y estudios de comportamiento (Ringli M 2013). También se ha objetivado una correlación significativa entre el número despertares o *arousals* en el sueño de ondas lentas en los TDAH con los trastornos de conducta, la hiperactividad y la inmadurez (Stephens RJ 2013).

#### **1.4.5. RENDIMIENTO ACADÉMICO.**

Se ha relacionado la excesiva activación del sistema nervioso autónomo (SNA) como un posible marcador de TS en el niño y puede predecir la existencia de enuresis y de comportamiento hiperactivo. Se registró mediante pulsioximetría nocturna ambulatoria a un grupo de 997 niños de educación primaria (considerando como excesiva activación del SNA cuando se registraba un incremento superior al 20% en la frecuencia cardiaca), se diagnosticaron a 52 niños (67% eran



varones) que presentaron una mayor prevalencia de comportamiento hiperactivo y de enuresis, pero no un peor rendimiento escolar (Mayes SD 2008).

Los niños con trastornos del desarrollo en general tienen más TS siendo significativos los TRS y las parasomnias y con la edad empeoran la resistencia a acostarse, el retraso en el inicio del sueño y la somnolencia diurna, con una asociación significativa con el bajo rendimiento académico (Matsuoka M 2013). Así es posible que haya niños que vean afectado su rendimiento académico por problemas de sueño, pero Mayes SD *et al.* (2008) tras valorar con PSG, cuestionarios, Cociente Intelectual (CI), test de desarrollo neuropsicológico y registros de TDAH en el ámbito de una comunidad amplia de niños (412 niños escolarizados entre 6-12 años, con CI entre 71-147) el sueño no se relacionó con el funcionamiento académico, por el contrario el CI, los test de desarrollo neuropsicológico y el TDAH fueron predictores importantes de este.

Miano S *et al.* (2011) valoraron en niños con TRS las posibles correlaciones entre los parámetros respiratorios, CI, TDAH y sueño (incluyendo análisis del PAC). Se evaluó con PSG y valoración neurocognitiva un grupo de 104 niños (13 niños con ronquido primario, 31 niños con Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño (SAOS) y 60 controles). El análisis de regresión confirmó las correlaciones entre medidas neurocognitivas y parámetros de sueño, demostrando además una correlación negativa entre puntuación de hiperactividad y saturación nocturna de oxígeno. Estos resultados apoyan la hipótesis de que el *arousal* es un mecanismo defensivo que puede preservar la función cognitiva contrarrestando los eventos respiratorios a expensas del mantenimiento del sueño y de la inestabilidad del sueño NREM, lo que aporta una interesante contribución a la investigación sobre la relación entre fragmentación de sueño y función cognitiva.

El riesgo de corta duración del sueño nocturno en los niños muy hiperactivos es mayor que el riesgo de hiperactividad en quienes duermen poco. A esta conclusión se llegó tras valorar la duración del sueño nocturno y la hiperactividad en una muestra de 2057 niños de edades comprendidas entre 1.5 y 5 años (Touchette E 2009). Los factores de riesgo identificados asociados a sueño corto durante la noche e hiperactividad fueron; ser varón, tener insuficientes recursos económicos familiares, madre con bajo nivel educativo y ser confortado fuera de la cama después de los despertares nocturnos más allá de los 1.5 años de edad. Las intervenciones preventivas orientadas a niños que viven en condiciones familiares adversas deberían usarse para advertir de los problemas conductuales concomitantes. Además se ha visto que uno de los efectos principales de la privación de sueño en el cerebro es producir un déficit de memoria en los modelos que aprenden que son dependientes del hipocampo y se ha podido identificar el mecanismo molecular en el ratón (Vecsey CG 2009).

Valorando la hipótesis de que la privación de sueño en niños se manifiesta más como síntomas conductuales que como cansancio, Paavonen EJ *et al.* (2009) realizaron un estudio cuyo objetivo fue evaluar si el sueño de corta duración se asocia con síntomas de conducta de TDAH en niños. Se

realizó un estudio cruzado-seccional en niños nacidos en 1998 en Helsinki, Finlandia, donde participaron 280 niños (146 niñas y 134 niños) de 7-8 años. La calidad de sueño se midió mediante actigrafía y los padres respondieron a la escala de alteraciones del sueño para niños (*Sleep Disturbance Scale for Children*) y al cuestionario de TDAH del DSM-IV. Los niños cuya duración promedio de sueño medido mediante actigrafía fue corta (menor del percentil 10, es decir, menor de 7.7 horas) tuvieron una mayor puntuación en hiperactividad e impulsividad y un mayor puntuación global de déficit de atención/hiperactividad pero una valoración similar en la puntuación de inatención que los niños que dormían de 7.7 a 9.4 horas o más de 9.4 horas. Así se corroboró la hipótesis de que los niños con sueño de corta duración y dificultades en el sueño tienen más riesgos de presentar síntomas conductuales de TDAH.

La relación entre los TRS y los trastornos de comportamiento en niños es compleja, ya que deben de tenerse en cuenta otros factores como el sobrepeso, el sueño insuficiente y los trastornos comórbidos (Owens JA 2008). Aunque la valoración tras amigdalectomía por problemas respiratorios, pone de manifiesto que mejora el sueño y de la conducta, aunque no se modifican los índices de TDAH (Wei JL 2009).

Cuando se investiga la relación entre los TRS y el rendimiento académico de los niños hay estudios controvertidos. Sahin U *et al.* (2009) estimaron en una muestra de 1.164 escolares entre 7 y 13 años pertenecientes a 9 colegios seleccionados aleatoriamente en la ciudad de Isparta (Turquía) una prevalencia del ronquido del 38.9% y del 3.5% de ronquido habitual. Los niños con ronquido habitual eran más propensos a padecer síntomas diurnos y nocturnos relacionados con el sueño pero no hubo asociación significativa entre el ronquido habitual y el mal rendimiento escolar. Ting H *et al.* (2010) objetivaron que los niños con TRS graves (con índices apnea-hipopnea >15) presentan más quejas somáticas y de atención, pero sin embargo diferentes grados de gravedad de los TRS no se asocian significativamente con el rendimiento académico.

Por otro lado Gozal D *et al.* (2001) mediante su estudio retrospectivo de niños de secundaria demuestran como el SAOS en los niños pequeños se asocia con un efecto adverso en el aprendizaje. En base a esto defienden la idea de que los TRS durante niñez temprana obstaculizan el rendimiento escolar posterior, ya que la morbilidad neurocognitiva puede ser sólo parcialmente reversible o puede desarrollarse una "deuda de aprendizaje". Claramente, un gran reto en los estudios en humanos es establecer causalidad entre una enfermedad como el SAOS y la producción de lesión neural y consecuentemente disfunción cognitiva. De la evidencia actual, muchos de los argumentos a favor de la causalidad parecen que convergen y apoyan el concepto que el SAOS puede causar lesión neuronal reversible e irreversible y deterioro funcional. Sin embargo, la contribución de comorbilidades del SAOS junto con otros factores genéticamente y ambientalmente determinados modificadores de la susceptibilidad debe ser aún caracterizada. En cuanto a la base de los mecanismos de disfunción neuronal el grupo de Gozal D *et al.* (2013) apunta a los aumentos de los niveles de GABA y la disminución de los niveles de taurina (Kheirandish-Gozal L 2013).

#### **1.4.6. FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DEL TDAH.**

Los tratamientos conductuales son recomendables para niños de edad preescolar y pueden ser útiles en edades mayores. Pero los fármacos se recomiendan como terapia de primera línea para los niños mayores (Felt BT 2014). Presentan efectos secundarios como son pérdida de apetito, retraso del crecimiento, riesgos cardiovasculares, TS, tics, abuso de sustancias, pensamientos suicidas, convulsiones y síntomas psicóticos. Pero en base a la evidencia empírica de los estudios revisados (PubMed, EMBASE y Ovid, Web of Knowledge) por el Grupo Europeo de expertos en TDAH (Cortese S 2013), los efectos secundarios de los medicamentos para el TDAH son manejables y la mayoría de las veces no es necesario suspender el tratamiento.

Los psicoestimulantes, como MTF y dextroanfetamina, son más eficaces para el tratamiento de los síntomas de TDAH de base y tienen perfiles de efectos adversos generalmente aceptables. Hay menos estudios soporte para los agonistas alfa-2 y atomoxetina, y son menos eficaces que los psicoestimulantes (Felt BT 2014).

Existen factores clínicos predictores de los TS durante el tratamiento del TDAH que incluyen edad, problemas para dormir antes de iniciar el tratamiento, dosis y horarios. Hasta ahora, tenemos poca comprensión de los factores biológicos o genéticos relacionados con la variación individual en la respuesta a los fármacos y el sueño (Stein MA 2012). Es importante conocer los efectos que puede presentar sobre el sueño debido a la repercusión que tiene un sueño insuficiente sobre la conducta y la función cognitiva en el niño. Los niños con TDAH asocian más somnolencia diurna que controles cuando son valorados mediante PSG y TLM, lo que explica los efectos beneficiosos del tratamiento con psicoestimulantes (Golan N 2004).

**METILFENIDATO (MTF):** Es el fármaco más utilizado en el tratamiento del TDAH. Hay autores que informan de la existencia de un impacto agudo del MTF en los parámetros del sueño en los niños TDAH, con un retraso significativo en la hora de dormir y una reducción significativa del tiempo total de sueño, que no varía en las diferentes formulaciones (acción intermedia o prolongada) o dosis, valorando con diarios de sueño (Corkum P 2008, Lee SH 2012) o con PSG (Galland BC 2010). Los datos sugieren que el MTF reduce la cantidad de sueño pero no altera su arquitectura, aunque una adecuada cantidad de sueño es necesaria para un funcionamiento adecuado durante el día, por tanto los efectos colaterales del MTF si puede afectar adversamente los síntomas diurnos (Galland BC 2010). En el modelo animal en ratones el MTF promueve el insomnio de inicio del sueño, en base a esto Antle MC *et al.* (2012) sugieren que el MTF exagera los problemas para dormir en los TDAH porque provocan un cambio en el reloj circadiano subyacente.

Para otros autores el principal predictor de TS fue el número y la severidad de los TS preexistentes, mientras que los diferentes tratamientos o el placebo variaron poco en su propensión a generar tales problemas. Así a dosis correctas Faraone SV *et al.* (2009) informan de la escasa evidencia de que el MTF (al menos en sus formas de acción prolongada) sea causa significativa de TS. Incluso con

el sistema de administración del MTF en parches transdérmicos (duración entre 9 y 12 horas) no se ha objetivado efecto significativo sobre la latencia del sueño o el tiempo total de sueño (Ashkenasi A 2011). No se ha visto efecto sobre los TRS, ya que no modifica en la PSG apneas centrales, índice apnea-hipoapnea, eventos de desaturación ni el ronquido (Galland BC 2010) y disminuyen las parasomnias (Tomás Vila M 2010). Y la biterapia MTF y Risperidona parece ser particularmente eficaz en el TDAH con síntomas de trastorno de conducta, aunque la tolerancia puede limitar su uso, la relación beneficio/riesgo parece favorable para gran número de niños (Javelot H 2014).

La valoración de adolescentes o adultos con TDAH en la infancia, sin importar TDAH persistente, ha demostrado que tiene más probabilidades de tener TS como insomnio, terrores nocturnos, pesadillas, bruxismo, y ronquido. La presencia de comorbilidad psiquiátrica aumenta los riesgos para el insomnio y las pesadillas y el uso de MTF para el bruxismo. Así la relación entre el TDAH en adultos y los TS algunos autores la explican parcialmente por la comorbilidad psiquiátrica (Gau SS 2009).

Por otra parte el tratamiento con MTF mejora síntomas depresivos comorbidos en el TDAH, entre los mediadores que pueden participar se ha estudiado la melatonina que regula los ritmos circadianos, función neurológica y la respuesta de estrés. Se ha comprobado que el MTF no modifica el perfil de melatonina sérica pero si se asocia a una disminución en la excreción de su metabolito activo en orina. Una metabolización de melatonina cerebral diferencial después del tratamiento con MTF puede ser la base de beneficio clínico (Cubero-Millán I 2014).

**DIMESILATO DE LISDEXANFETAMINA (LDX):** En Nov 2010 en EE.UU la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el LDX para el tratamiento del TDAH, dextroanfetamina de acción larga. Es un pro-fármaco terapéuticamente inactivo, en el que la d-anfetamina se une mediante un enlace covalente con l-lisina tras la ingestión oral y se convierte en una d-anfetamina farmacológicamente activa. Esta conversión no se ve afectada por el pH gastrointestinal o por alteraciones de tránsito.

La respuesta al tratamiento de LDX y de MPH de liberación prolongada es similar (Coghill DR 2014). Al investigar los efectos del LDX sobre el sueño, los estudios preliminares informaron de que el tratamiento a corto plazo en niños no parecía provocar ningún TS (Giblin JM 2010). Pero lo cierto es que el perfil de seguridad y tolerabilidad de LDX es similar a la de otros estimulantes, con disminución del apetito en el 25-39% e insomnio en el 11-19%. El insomnio por tanto es un efecto adverso frecuente, que se ha objetivado en todas las edades pero existe un efecto dosis-respuesta, ya son las dosis altas las que más lo asocian, aunque los datos disponibles indican que no hay empeoramiento general de la calidad del sueño en los adultos (Coghill DR 2014, Santisteban JA 2014).

**AGONISTAS ALFA-2 (GUANFACINA Y CLONIDINA):** Los Agonistas Alfa-2 se empezaron a utilizar para la hiperactividad en niños con TDAH que tenían insomnio inducido por el tratamiento con

estimulantes (Wilens TE 1994, Prince JB 1996). Se han aprobado formulaciones de liberación prolongada de estos agonistas alfa-2 para el tratamiento del TDAH en monoterapia o en combinación con un estimulante (Sallee FR 2009). Producen somnolencia, sedación y fatiga en el 20 a 40% de los niños cuando se usan en monoterapia (Daviss WB 2008) , estos efectos adversos mejoran significativamente cuando se administra conjuntamente con un estimulante, aunque todavía ocurren en un 15 a 20% de los niños, especialmente al comienzo del tratamiento (Faraone SV 2010, Kollins SH 2011). Ha habido evidencia de efectos hipnóticos con la clonidina de liberación inmediata. Se ha valorado el efecto de la guanfacina de liberación prolongada sobre el sueño en niños con TDAH entre 6 y 12 años mediante PSG. La Guanfacina mejora los síntomas de TDAH, produce sedación al administrarse por la mañana y aumenta la latencia del sueño con una disminución del tiempo total de sueño (Rugino TA 2014).

**ATOMOXETINA:** Fármaco no estimulante, inhibidor de la recaptación de noradrenalina indicado exclusivamente para el tratamiento del TDAH. En muchos estudios se ha observado que produce somnolencia, sobre todo al inicio del tratamiento o si la escalada es rápida y puede minimizarse administrándose por la noche, aunque la eficacia diurna puede estar disminuida (Block SL 2010, Yildiz O 2011). Con evaluación del sueño mediante actigrafía y PSG el MTF se asocia con mayor incidencia de insomnio de inicio y la Atomoxetina con despertares frecuentes (Sangal RB 2006).

**AGOMELATINA:** Es un nuevo antidepresivo con afinidades adicionales el sistema melatonimérgico (aumenta la liberación de DA y NA específicamente en la corteza frontal e induce un adelanto de fase de sueño). Está indicado en episodios de depresión mayor en adultos y puede ser un útil como medicamento de segunda línea para las personas con TDAH, especialmente si sufren TS adicionales. No está recomendado en < 18 años por falta de seguridad (Niederhofer H 2012).

**MAZINDOL:** Los resultados del estudio piloto fase II para evaluar su seguridad, farmacocinética y eficacia a corto plazo para el tratamiento de niños con TDAH, donde se evaluaron 24 niños entre 9 y 12 años, muestra que mazindol podría ser un agente eficaz, bien tolerado y de acción prolongada (más de 8 horas) para el tratamiento del TDAH en niños (Konofal E 2014).

#### **1.4.7. FÁRMACOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO.**

El insomnio es un problema clínico relevante en la población pediátrica con patología en el neurodesarrollo o psiquiátrica. La razón más importante para el uso de fármacos es mitigar los efectos en el funcionamiento diurno, aunque existen dificultades para el uso, como son los efectos secundarios y los escasos estudios sobre la eficacia de estos tratamientos en población pediátrica.

Las medicaciones más usadas para el insomnio pediátrico en EEUU, según una encuesta realizada a 671 pediatras de atención primaria, son los antihistamínicos, alfa-agonistas (31%) y melatonina (15%). Las circunstancias clínicas específicas donde estas medicaciones eran más utilizadas eran;

el dolor agudo y recurrente, seguidos por los niños con necesidades especiales (retraso, autismo y TDAH). Los médicos expresaron una gama de preocupaciones por conveniencia, seguridad, tolerancia y efectos secundarios de la medicación del sueño en los niños (Owens JA 2003). Los mismos autores realizaron posteriormente una encuesta a 1273 miembros de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y del Adolescente para estudiar el uso de medicación en el insomnio en niños y adolescentes con alteraciones psiquiátricas. Los alfa-agonistas fueron los medicamentos más frecuentemente prescritos contra el insomnio en el TDAH (81%), significativamente mayor que para el retraso mental (67%), alteraciones del comportamiento (40%) y ansiedad (31%). La trazodona (antidepresivo) fue el fármaco más prescrito para el insomnio en niños con alteraciones de carácter (78%) y ansiedad (72%). También se usaron antidepresivos, antipsicóticos atípicos, anticonvulsivantes e hipnóticos de acción corta. La melatonina era empleada por más de un tercio de los que contestaron la encuesta (Owens JA 2010).

Los trastornos del sueño son frecuentes en niños y adolescentes con desórdenes psiquiátricos y del neurodesarrollo, sin embargo son pocos los fármacos disponibles para tratarlos. Solamente ciertos antihistamínicos H1 tienen autorización para el tratamiento del insomnio en la infancia. Pocos estudios se han hecho en niños sobre hipnóticos que son ampliamente utilizados en el adulto. La revisión sistemática realizada por Barrett JR *et al.* (2013) nos informa de una escasez relativa de evidencia para el tratamiento farmacológico de los TS relacionados con el TDAH; por lo tanto, deberían realizarse más investigaciones para replicar los resultados, obtener datos confiables y poder establecer la orientación adecuada de los médicos frente a la prescripción de dichos medicamentos. El uso de medicamentos de sueño es común en los niños con TDAH y se asocia con TDAH tipo combinado (Efron D 2014).

**CLONIDINA:** Agonista Alfa-2 prescrito históricamente como agente hipertensivo, al que se le han encontrado nuevos usos incluyendo el tratamiento de algunos tipos de dolor neuropático, destoxicación de opioides, hiperhidrosis del sueño, Síndrome de Tourette y usos *off-label* (fuera de indicación) en lo que se está convirtiendo en un tratamiento cada vez más aceptado para el insomnio. Se está utilizando cada vez más en el TDAH para contrarrestar los efectos secundarios de medicamentos estimulantes (MTF o destroanfetaminas) administrado a media tarde o por la noche para ayudar a dormir y también porque modera la conducta impulsiva y oposicionista asociada al TDAH y puede reducir los tics.

**ZOLPIDEM:** Fármaco hipnótico que se ha ensayado en el insomnio en niños con TDAH, comprobando que aumenta el tiempo total de sueño pero sin reducir la latencia del sueño. Produce efectos secundarios con frecuencia en esta población, con la mayor tasa de absentismo escolar en los estudios (Blumer JL 2009, Barrett JR 2013).

**L-TEANINA:** Es un aminoácido que se encuentra comúnmente en el té, capaz de producir una sensación de relajación porque actúa aumentando el nivel de GABA, aumenta los niveles del

serotonina y de dopamina en el cerebro e inhibe la toxicidad excitable del ácido glutámico. Se investigó la eficacia y seguridad de L-teanina para mejorar calidad del sueño en los niños con TDAH mediante cuestionario y actigrafía, con un estudio randomizado doble ciego de caso-control, con 98 niños con TDAH entre 8 y 12 años. El grupo que recibió tratamiento con L-teanina obtuvo un mayor porcentaje de sueño y eficiencia de este, en cambio la latencia y otros parámetros no eran significativos. Este estudio demuestra que 400 mg diarios de L-teanina es seguro y eficaz para mejorar algunos aspectos de la calidad del sueño en niños con diagnóstico de TDAH (Lyon MR 2011).

**ESZOPICLONA:** Es un hipnótico que ha sido valorado como eficaz y seguro en el tratamiento del insomnio asociado al TDAH tras ensayo aleatorizado doble ciego, caso-control, que incluyó 486 pacientes entre 6 y 17 años con insomnio relacionado con el TDAH. Las dosis utilizadas fueron de 1-3 mg, se confirmó la eficacia a las 12 semanas con la reducción de la latencia del sueño por PSG y su seguridad con la tolerancia al 1 año (Sangal RB 2014). Aprobado por la FDA y comercializado con el nombre de Lunesta®, aún no tiene su aprobación en niños y no ha sido comercializado en España por su potencial de dependencia y abuso.

**MELATONINA:** Se ha convertido en los últimos años en el hipnótico más estudiado en niños (Chevreuil C 2010) ya que las interrelaciones entre patrones de sueño desfavorables, deterioro del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, dificultades emocionales y del comportamiento resultan patentes en niños al igual que en los adultos (Hatzinger M 2010). En ocasiones debemos realizar un diagnóstico diferencial ante sintomatología de hiperactividad, inatención e impulsividad con la patología pineal, ya que puede haber una privación de sueño por la alteración en la síntesis y/o metabolismo de la melatonina (Cunniffe G 2010).

Braam W *et al.* (2009) realizaron un análisis de los artículos publicados en Pubmed, Medline y Embase entre enero de 1990 y julio de 2008 llegando a la conclusión de que la melatonina disminuye la latencia del sueño y el número de despertares por noche, incrementando así el tiempo total de sueño en personas con discapacidad intelectual. Así el tratamiento farmacológico del insomnio se debe considerar en pacientes con TDAH (en los cuales los TS se pueden agravar con el tratamiento psicoestimulante) en los TEA y en los niños con ansiedad/depresión. En los TEA la melatonina mejoró la latencia de sueño (en un promedio de 47 minutos) y el sueño total (en un promedio de 52 minutos) con una dosis máxima de 10 mg con efectos colaterales bajos, pero sin modificar los despertares nocturnos (Wright B 2011). En los TDAH la melatonina reduce la latencia del sueño, aumenta el tiempo de sueño total y su eficiencia (Barrett JR 2013). En los adolescentes con síndrome de retraso de fase, la melatonina también es de utilidad avanzando el inicio del sueño y alargando su duración, asociando una disminución de las dificultades escolares sin efectos adversos a dosis entre 3-5 mg/día por un periodo medio de 6 meses (Szeinberg A 2006).

Se ha valorado la eficacia pero también la seguridad de la melatonina en los niños, en este sentido Bendz LM *et al.* (2010) realizaron una revisión bibliográfica de los últimos 60 años del tratamiento con melatonina (dosis entre 3-6 mg, administrada 1 h antes de acostarse) en niños TDAH entre 6 y 14. Los estudios revelan que es bien tolerada y eficaz como tratamiento del insomnio crónico de inicio en niños con TDAH, aunque son necesarios más estudios para establecer las dosis óptimas. La melatonina es eficaz en el 88% de los casos, pero la supresión del tratamiento origina recidiva del insomnio incluso después de varios años (Hoebert M 2009).

La determinación dentro del perfil de secreción de la melatonina del DLMO (marcador de fase circadiana) se ha convertido en una herramienta de investigación importante para el diagnóstico de los trastornos del ritmo circadiano y es un marcador útil para identificar tiempos óptimos para el uso de terapias tales como el tratamiento con melatonina exógena o las terapias fotolumínicas (Pandi-Perumal SR 2007).

La eficacia de la melatonina en el tratamiento del insomnio crónico de inicio en niños entre 6 y 12 años también ha sido valorado con la determinación del DLMO por el grupo de Smits MG *et al.* (2001) (2003) en varios estudios doble-ciego controlados con placebo. Los resultados demuestran que el melatonina administrada entre las 5-6 h. de la tarde era más eficaz que placebo en avanzar el DLMO y la duración del sueño sin afectar a la atención sostenida. Y que el tratamiento con melatonina también avanzó perceptiblemente inicio del sueño en 57 minutos, el inicio del DLMO en 82 minutos y disminuyó la latencia del sueño en 17 minutos. Por lo que podemos concluir que el tratamiento con melatonina avanza el inicio del sueño en niños con insomnio crónico de inicio.

En niños con insomnio crónico y TDAH también se ha valorado el DLMO por el grupo de Van der Heijden KB *et al.* (2005)(2007) quienes valoraron una muestra de 87 niños TDAH entre 6 y 12 años, divididos en dos grupos, los que tenían insomnio de inicio crónico y los que no. Se realizó actigrafía y determinación de DLMO en saliva y pudo comprobarse como los niños con TDAH e insomnio de inicio crónico muestran una fase retrasada del sueño y un DLMO retrasado con respecto a los niños TDAH sin insomnio. Después estudiaron el efecto del tratamiento con melatonina (también con DLMO) viendo que avanzaba el inicio del sueño y aumentaba el tiempo total de sueño, pero no se encontró ningún efecto sobre el comportamiento, la cognición o la calidad de vida. Los adultos con TDAH e insomnio crónico de inicio también han sido estudiados con DLMO y actigrafía, comparado con controles, los adultos con TDAH con/sin insomnio crónico de inicio tenían una latencia retrasada del sueño y una eficacia disminuida respecto a los controles. Los adultos con TDAH e insomnio crónico de inicio tenían un retraso en el DLMO y una desviaciones diurnas del ritmo con respecto a los TDAH sin insomnio (Van Veen MM 2010).

En base a la determinación del DLMO se ha establecido la dosis-respuesta de melatonina exógena como tratamiento en niños entre 6 y 12 años con insomnio crónico de inicio, siendo efectiva una dosis de 0.05 mg/kg administrada como mínimo 1 a 2 horas antes del DLMO y antes del tiempo



deseado para acostarse (van Geijlswijk IM 2010). La melatonina adelanta la latencia y el inicio del sueño e incrementa el tiempo total de sueño desde la primera noche en niños con insomnio crónico, con evidencias de que el inicio del tratamiento con melatonina puede provocar efectos en pocos días desde su inicio y luego permanecer estable.

El insomnio es prevalente en niños con TDAH y afecta al rendimiento académico, al comportamiento social y a la salud familiar. La higiene del sueño y el tratamiento con melatonina combinados son un tratamiento seguro y eficaz para el insomnio inicial en niños con TDAH que toman medicación estimulante, aunque la mejoría del sueño no tiene ningún efecto demostrable en los síntomas de TDAH (Weiss MD 2006). El MTF que puede afectar negativamente el sueño, el apetito, el peso y el crecimiento de algunos niños con TDAH. La administración de melatonina junto con MTF mejora el crecimiento de la estatura y el peso de los niños. A esta conclusión se llegó en un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en 50 niños con TDAH combinado que fueron divididos en dos grupos, el primero recibió tratamiento con Melatonina (3 o 6 mg según peso) más MTF (1 mg/Kg) y el segundo placebo más MTF (1mg/Kg). Estos efectos pueden atribuirse a la modificación del ciclo circadiano, aumentando la duración del sueño y el consiguiente liberar más hormona de crecimiento durante el sueño (Mostafavi SA 2012). El mismo grupo de investigación en Iran valoró que la administración conjunta de Melatonina y de MTF puede mejorar parcialmente los síntomas de TS, pero sin embargo, no parece reducir el déficit de atención y comportamiento de hiperactividad de los niños con TDAH (Mohammadi MR 2012). Actualmente se sugiere un retraso de fase circadiana, dando como resultado el Insomnio de inicio de sueño en un subgrupo de pacientes con TDAH (Arns M 2012) .

#### **1.4.8. FENOTIPOS DE SUEÑO EN EL TDAH.**

La relación entre el TDAH y el sueño es compleja y plantea muchos desafíos en práctica clínica. Los estudios han ayudado a aclarar la naturaleza de los mecanismos cerebrales y de los sistemas neuromoduladores subyacentes en las asociaciones teóricas entre somnolencia, despertar y atención (Owens JA 2005). Así es importante preguntar a los pacientes con desórdenes del sueño sobre síntomas de TDAH y viceversa (Walters AS 2008). Un 25-50% de los niños y adolescentes con TDAH tiene TS y una adecuada evaluación y tratamiento de estos problemas podrían mejorar la calidad de vida en estos pacientes y reducir la severidad del TDAH y el deterioro que causa.

El DSM-5 (American Psychiatric Association 2013) sigue sin distinguir entre los TDAH con o sin TS.

Miano *S et al.* (2012) describen su hipótesis donde identifican 5 fenotipos de sueño en el TDAH, en base a los datos de la literatura y de la complejidad global de la interacción TDAH:

- I. Fenotipo de sueño caracterizado por un estado de hipo-excitación, que se asemeja a la narcolepsia, que puede considerarse una forma "primaria" del TDAH (es decir, sin la interferencia de otros TS).

- II. Fenotipo asociado con latencia retrasada del sueño y con un mayor riesgo de trastorno bipolar.
- III. Fenotipo asociado con TRS.
- IV. Fenotipo relacionado con el SPI o con los MPE.
- V. Fenotipo relacionado con epilepsia o descargas interictales en el EEG.

Cada fenotipo del sueño se caracteriza por alteraciones peculiares expresadas por un mayor o menor nivel de excitación durante el sueño que tiene implicaciones importantes en el tratamiento. El tratamiento con estimulantes se recomienda sobre todo en la forma primaria de TDAH, mientras que el tratamiento del sueño como principal trastorno o de comorbilidades (es decir, trastornos bipolares y epilepsia) es preferido en los otros fenotipos de sueño. Todos los fenotipos de sueño, excepto la forma primaria del TDAH y los relacionados con la epilepsia focal benigna o descargas focales de EEG, se asocian a un mayor nivel de excitación durante el sueño. Estudios recientes han demostrado que el aumento y la disminución de la excitación son atribuibles a disfunciones ejecutivas controladas por regiones corticales prefrontales (las áreas corticales principales implicadas en la patogenia del TDAH) y puede haber hipoactivación o hiperactivación dependiendo de la forma del fenotipo del TDAH/sueño.

Es evidente que la evaluación de los desórdenes del sueño debe ser considerada antes de comenzar el tratamiento farmacológico del TDAH (Huang YS 2004), ya que conseguiremos mejores resultados si podemos mejorar simultáneamente síntomas del TDAH y del sueño (Weiss MD 2010) con una disminución de la necesidad de medicación estimulante (Domínguez-Ortega L 2006). Además debe de controlarse el sueño de los niños tratados con psicoestimulantes (Betancourt-Fursow de Jiménez YM 2006) y la información a los padres sobre higiene de sueño a la hora de acostarse es útil para establecer un sueño adecuado, es de gran importancia la prevención sobre problemas de salud relacionados con el TDAH (Nigg JT 2013).

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.**

## 2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

### 2.1. MOTIVACIONES DEL TRABAJO.

Desde antiguo el sueño y los sueños han sido estudiados por la ciencia, pero será en la década de los noventa con el nacimiento de las Neurociencias, cuando se inicia el estudio de los mecanismos en los que se fundamenta el sueño y su implicación en los procesos de cognición en los seres humanos. Actualmente el sueño es considerado como el ritmo circadiano más importante, no solo porque ocupa la tercera parte de la vida del ser humano, sino porque afecta a la mayoría de los procesos fisiológicos y psicológicos del organismo.

Los avances técnicos y médicos han propiciado que algunas patologías neurológicas hayan descendido, un ejemplo claro de ello es la Parálisis Cerebral Infantil, gracias a la actuación conjunta de obstetras y pediatras. En cambio cada vez más se demanda por disfunciones más sutiles, a las que anteriormente no se les prestaba atención. Así actualmente el principal motivo de consulta en Neurología Pediátrica es el TDAH, representando actualmente la *Discapacidad del Neurodesarrollo más frecuente en la infancia, con una prevalencia del 6,48% de los niños en edad escolar* (Polanczyk G 2007) y con unos síntomas clave muy bien definidos: Inatención, Hiperactividad e Impulsividad.

Desde la práctica clínica diaria, con la experiencia que aportan los años en el tratamiento y seguimiento en la Consulta de Neurología Pediátrica y en la Unidad de Trastornos del Sueño, surge la idea de este proyecto de investigación que ha culminado en la realización de esta tesis doctoral. Las inquietudes que han motivado este estudio surgen al evaluar niños con alteraciones del sueño y comprobar que a diferencia del adulto que manifiesta cansancio y somnolencia diurna, la manifestación diurna del niño que no duerme bien será la inatención, la hiperactividad y la impulsividad. Por tanto hablamos de diferentes patologías pero con los mismos síntomas, esto hace plantearse ¿qué tiene en común el TDAH y los TS?

Todas las funciones vitales del organismo están regidas por ritmos biológicos, entre ellos el ritmo circadiano vigilia-sueño es uno de los más importantes y más aún durante la infancia donde tiene lugar el desarrollo neurocognitivo del individuo. Este ritmo es regulado por la hormona melatonina segregada por la glándula pineal, con una secreción máxima durante los primeros años de vida, descendiendo progresivamente desde la etapa puberal hasta la edad adulta y la senectud. Así pues, es durante la niñez donde reside su fundamental función y será también durante la infancia cuando se produce la maduración estructural y funcional del cerebro. El niño recibe gran cantidad de información sensorial que debe asimilar, reorganizar y finalmente incorporar a su maduración funcional y para esto requiere que se produzcan modificaciones sinápticas y neuronales. Será durante el sueño, etapa de descanso físico y de importantes implicaciones en el desarrollo cognitivo, cuando que el niño reorganiza y guarda (memoriza) las experiencias aprendidas durante el día.

## 2.2. PLANTEAMIENTO DEL TRABAJO.

El reto fue el planteamiento de un proyecto de investigación que fuese interesante y novedoso. Tenía que unir las dos patologías el TDAH y TS para estudiar que las asocia; ¿qué tienen en común? y ¿por qué tienen los mismos síntomas diurnos un niño que tiene dificultades para dormir de forma aguda y un niño que aparentemente duerme bien pero es TDAH?. Así se decidió profundizar en el estudio de la fase circadiana de los niños con TDAH.

## 2.3. HIPÓTESIS.

La literatura médica relaciona frecuentemente el déficit de sueño con un mal rendimiento cognitivo y con los trastornos de la conducta, tal como ocurre en el TDAH (Gruber R 2000, Paavonen EJ 2009). Existe medidas objetivas por PSG que indican una inestabilidad del ciclo vigilia-sueño en los niños TDAH (Bernal-Lafuente M 2004). Estos hallazgos influyen en las funciones de la vida diaria (fenómeno que podría ser comparado con la privación parcial de sueño persistente) pero todavía no se han podido explicar los mecanismos neurobiológicos que expliquen tal relación.

Así se plantean las siguientes hipótesis:

- **H0 (nula):** La base neurobiológica de la inestabilidad vigilia-sueño en los niños con TDAH, *no se relaciona* con una alteración en el ritmo circadiano de secreción de la melatonina.
- **H1 (alternativa):** La base neurobiológica de la inestabilidad vigilia-sueño en los niños con TDAH, *se relaciona* con una alteración en el ritmo circadiano de secreción de la melatonina.

Para demostrar la hipótesis, se plantearon los siguientes objetivos:

## 2.4. OBJETIVOS.

### OBJETIVO PRIMARIO

- Comparar el ritmo circadiano de secreción de Melatonina en niños TDAH (CASOS) con niños sanos (CONTROLES) con la determinación del marcador de fase circadiana (DLMO) en muestras de saliva, con el objetivo de establecer la utilidad de la determinación del DLMO en el diagnóstico del TDAH.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Determinar cuáles son los TS que se asocian con el TDAH.
- Determinar cuáles son los TS que se relacionan con las alteraciones del ritmo circadiano de secreción de melatonina.
- Determinar la relación entre diferentes subtipos de TDAH y las alteraciones del ritmo circadiano de secreción de melatonina.



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS.**





# 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

## 3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio transversal, observacional, analítico de casos y controles valorando el Ritmo Circadiano de secreción de la Melatonina, con el cálculo del marcador de fase (DLMO) y los TS en los distintos subtipos de niños con TDAH.

### 3.1.1. DEFINICIÓN DE CASO. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

**Definición de caso:** Diagnóstico de TDAH según criterios DSM-IV-TR diferenciando los distintos subtipos; inatento (TDAH-I), combinado (TDAH-C) e hiperactivo-impulsivo (TDAH-HI).

**Criterios de Inclusión:** Pacientes entre 6 y 11 años de ambos sexos.

**Criterios de exclusión:**

- Retraso Mental (CI < 75).
- Trastorno del desarrollo evolutivo.
- Trastorno psiquiátrico.
- Desarrollo puberal (Estadio de Tanner >1).

### 3.1.2. DEFINICIÓN DE CONTROL. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

**Definición de control:** Sin diagnóstico de TDAH según criterios DSM-IV-TR.

**Criterios de Inclusión:** Pacientes entre 6 y 11 años de ambos sexos.

**Criterios de exclusión:**

- Retraso Mental (CI < 75).
- Trastorno del desarrollo evolutivo.
- Trastorno psiquiátrico.
- Desarrollo puberal (Estadio de Tanner > 1).
- Familiares directos con TDAH (hermanos).

### 3.1.3. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES.

Tras el planteamiento de la hipótesis de trabajo se realizó un estudio de casos y controles siguiendo las indicaciones para la investigación en seres humanos de la Declaración de Helsinki (2013) y el

Código de ética y de deontología médica del Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos (2011).

En la muestra se incluyeron 146 niños; 98 casos (67,12%) y 48 controles (32,88%), nacidos entre enero de 1999 y diciembre de 2004 cuyos padres aceptaron participar en el estudio con firma de consentimiento informado.

*(ANEXO 7.1: Consentimiento informado).*

La recogida de datos se realizó durante mes de Octubre del 2010 en el Departamento 11 de Salud de la Comunidad Valenciana, que comprende una población de 264.059 personas (datos obtenidos por SIP vigor enero-2011). Menores de 1 año 2.595 y 38.462 entre 1 y 14 años de edad (TABLA 8).

	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años	11 años	Total 6-11 a	Total Población
hombres	1.500	1.382	1.334	1.327	1.320	1.305	8.168	131.030
Mujeres	1.375	1.360	1.362	1.268	1.247	1.374	7.986	133.029
Total	2.875	2.742	2.696	2.595	2.567	2.679	16.154	264.059

**TABLA 8: Detalles de la Población en 2011 del Departamento 11 de Salud de la Comunidad Valenciana.**

- **CASOS:** Los niños con sospecha de TDAH son valorados inicialmente por los Servicios de Psicopedagogía Escolar (SPE). Tras esta primera valoración el Pediatra de Atención Primaria remite a Consultas Externas de Neurología Pediátrica del Hospital para completar su estudio. Tras el diagnóstico los pacientes realizan un seguimiento en Atención Primaria y acuden 2 veces/año a la Atención Especializada para revisión y planteamiento terapéutico.

Se realizó una selección aleatoria entre los pacientes codificados con el diagnóstico de TDAH (314 CIE-10) en la consulta de Neurología Pediátrica, nacidos entre enero de 1999 y diciembre de 2004 y fueron incluidos según acudían a revisión rutinaria a consultas externas.

- **CONTROLES:** Niños sanos de edades comprendidas entre 6-11 años de ambos sexos, con un nivel de aprendizaje adecuado para su edad, hijos de trabajadores del hospital (personal sanitario y no sanitario) que accedieron voluntariamente a la realización de la prueba tras firma de consentimiento informado.

### 3.1.4. VARIABLES A ESTUDIAR

SUBTIPOS DE TDAH		
TDAH-I (Inatento)	TDAH-C (Combinado)	TDAH-HI (Hiperactivo-Impulsivo)

TRASTORNOS DEL SUEÑO (TS)	
Bruxismo (A30)	Excesiva somnolencia diurna (ExcSomn)
Enuresis (A32)	Trastorno respiratorio relacionado con el sueño (TRS1)
Sonambulismo (A33)	Cribado positivo para el trastorno respiratorio del sueño (TRS2)
Somniloquia (A34)	Trastorno del movimiento rítmico (A43)
Pesadillas (A35)	Irregularidad en horario de acostarse y levantarse (Irr)
Terrores nocturnos (A36)	Resistencia a acostarse (A42)
Insomnio (Ins)	Retraso en el inicio del sueño (A40)
Despertares nocturnos (Desp)	Latencia del sueño (A41)

RITMO CIRCADIANO DE SECRECIÓN DE MELATONINA (DMLO)			
DMLO- Normal	DMLO- Adelantado	DMLO- Retrasado	DMLO- Irregular

## 3.2. MÉTODOLÓGIA.

El objetivo del estudio es analizar la relación entre los distintos subtipos de TDAH, con diferentes TS y con el ritmo de secreción de la hormona melatonina.

Para obtener los datos se realizó un protocolo de recogida tanto para los casos como para los controles donde se recogieron: datos antropométricos (edad, sexo y estadio de desarrollo puberal), cuestionarios del sueño, criterios DSM-IV-TR para TDAH, evaluación neuropsicológica, evaluación neuropediátrica y determinación cuantitativa de melatonina en saliva por ELISA con el cálculo de la fase circadiana (DLMO).

### 3.2.1. DATOS ANTROPOMÉTRICOS.

Se han seguido las recomendaciones de la Asociación Española de Pediatría (AEP) para la valoración del crecimiento desde el nacimiento hasta la edad adulta, con tablas para la valoración del peso, la talla y el índice de masa corporal (IMC) en los niños españoles de Carrascosa Lezcano A *et al.* (2008) y de Sánchez González E *et al.* (2011).

*(ANEXO 7.2: Tablas de crecimiento para niños españoles).*

Los cambios de maduración sexual fueron valorados por los Estadios de Tanner (Tanner JM. 1987).

*(ANEXO 7.3: Valoración de la maduración sexual. Estadios de Tanner).*

### **3.2.2. DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS DEL SUEÑO**

La valoración del sueño se ha basado en el Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ) de Chervin RD *et al.* (2000), cuestionario pediátrico del sueño validado en niños entre 2 y 18 años para su utilización en la investigación. Este cuestionario ha sido validado comparado con la PSG (Chervin RD 2007) llegando a la conclusión que predice los resultados de la PSG de manera útil para la investigación. Se ha utilizado la traducción al español y validación del Dr. Tomás Vila (Tomás Vila M 2007).

*(ANEXO 7.4: Versión Española del Pediatrics Sleep Questionnaire).*

### **3.2.3. DIAGNÓSTICO DE TDAH.**

Los Criterios del Manual Estadístico y de Diagnóstico (DSM-IV-TR) de la Academia Americana de Psiquiatría (American Psychiatric Association 2000) son los más utilizados y definen un trastorno con tres subtipos posibles:

*(ANEXO 7.5: Criterios diagnósticos del DSM-IV-TR para el TDAH).*

- TDAH subtipo Inatento (TDAH-I): 6 síntomas de inatención.
- TDAH subtipo Combinado (TDAH-C): 6 síntomas de inatención + 6 síntomas de hiperactividad-impulsividad.
- TDAH subtipo Hiperactivo-Impulsivo (TDAH-HI): 6 síntomas de hiperactividad-impulsividad.

### **3.2.4. EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA.**

Realizada por los Servicios de Psicopedagogía Escolar (SPE). Las pruebas psicológicas no son necesarias para el diagnóstico del TDAH pero son útiles para facilitar el manejo, identificar comorbilidades y facilitar el diagnóstico diferencial (Artigas-Pallares J 2011). Los test de inteligencia aportan una idea de las capacidades cognitivas globales y en cierta medida sobre las posibilidades académicas. Las pruebas que evalúan aspectos cognitivos básicos permiten valorar los déficits subyacentes (funciones ejecutivas, control inhibitorio, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención sostenida) en los que se sustentan los problemas de los niños con TDAH,

orientan sobre el perfil cognitivo y son una medida que permite seguir la respuesta al tratamiento y la evolución del trastorno objetivamente. Y las escalas rellenas por los padres o maestros pueden ser útiles como complemento diagnóstico y pueden aportar datos sobre aspectos no detectados en la consulta.

En nuestro estudio se realizó:

**Escala de Inteligencia de WECHSLER (WISC-R):** Es el test empleado para cuantificar el nivel cognitivo a partir de los 6 años. Se realizó en los casos, ya que un CI<75 fue criterio de exclusión del estudio. En los controles se asumió un CI normal basándose en un adecuado rendimiento académico.

**Escala de Problemas de Conducta:** Valora la conducta antisocial, problemas escolares, timidez-retraimiento, trastornos psicopatológicos y adaptación social. Se realizó tanto en los casos como en los controles.

### **3.2.5. EVALUACIÓN NEUROPEDIÁTRICA.**

La Neurología es una de las especialidades donde el método clínico tiene gran valor, ya que la correcta anamnesis y la exploración física son claves para el diagnóstico y las exploraciones complementarias se usan de un modo dirigido como complemento del diagnóstico inicial de presunción. Se registran los antecedentes personales tanto fisiológicos como patológicos y los antecedentes familiares donde se incide en la existencia de casos familiares o de consanguinidad.

Se realiza una exploración general con la valoración de dismorfias, discromías, somatometría y estado general (incluido estado mental y lenguaje). Exploración por aparatos con la palpación de pulsos periféricos, descartando masas y megalias. Y una exploración exhaustiva neurológica con pares craneales, sistema motor (visión de conjunto, masa muscular, tono, fuerza segmentaria), sensibilidad, reflejos, coordinación, marcha y estática (equilibrio).

Valorándose después la necesidad de otras exploraciones complementarias según signos y síntomas encontrados: exámenes analíticos, estudios genéticos, pruebas neurofisiológicas o de neuroimagen. Una vez recogida toda la información y tras realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías, se plantea tratamiento farmacológico en los casos en los que existe deterioro funcional.

### **3.2.6. DETERMINACIÓN CUANTITATIVA DE MELATONINA EN SALIVA POR ELISA.**

Recogida de 5 muestras de saliva horaria de cada paciente, tomando como basal la hora de acostarse (-3h, -2h, -1h, basal y +1 h) para poder determinar el DLMO (*Dim light melatonin onset*), considerado el parámetro más útil de la curva de 24 h de secreción de melatonina para el diagnóstico de las alteraciones del ritmo circadiano.

Al tratarse de muestras de saliva, el DLMO se alcanza con la determinación de un nivel de 4 pg/ml de melatonina dentro de la curva de registro. Serán considerados los siguientes supuestos:

- *DMLO normal*: cuando se alcanza el nivel de 4 pg/ml de melatonina en el periodo registrado y se objetiva una tendencia ascendente en la curva de registro.
- *DMLO adelantado*: cuando se alcanza el nivel de 4 pg/ml de melatonina antes del periodo registrado y se objetiva una tendencia ascendente de la curva de registro.
- *DMLO retrasado*: cuando no se alcanza el nivel de 4 pg/ml de melatonina en el periodo de registro.
- *DMLO irregular*: cuando los niveles horarios de melatonina registrados son irregulares, aumentando y disminuyendo de forma dispar, sin que pueda establecerse una curva de registro.

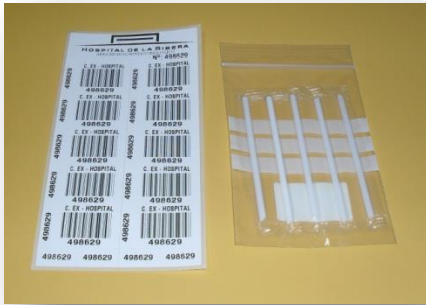
### 3.2.6.1. MATERIAL UTILIZADO.

SALI-TUBES (Tubos ultra puros de polipropileno): 5 tubos por paciente, para la recogida de 5 muestras de saliva de 1 ml en los tiempos indicados:



Conservación entre -2 y -8 °C durante 7 días,  
y -20 °C durante 1 año.

- 1ª muestra: 3 h antes de la hora de dormir habitual
- 2ª muestra: 2 h antes de la hora de dormir habitual
- 3ª muestra: 1 h antes de la hora de dormir habitual
- 4ª muestra: en el momento de irse a la cama.
- 5ª muestra: 1 h después de acostarse.



Pajas de polipropileno: 5 pajas por paciente para la recolección de las muestras.



Etiquetado de las muestras para el laboratorio.



I. **Material entregado al paciente:**

- 5 Sali-tubes
- 5 pajas de polipropileno
- Identificación para el laboratorio.

II. **Folleto informativo** para el paciente sobre la prueba, las precauciones del día de recogida de la muestra, la forma de recolectar las muestras, la conservación y entrega en el laboratorio.

*(ANEXO 7.6: Folleto informativo de instrucciones de recogida de muestras).*

III. **Material de laboratorio** para la determinación por ELISA de la Melatonina en muestras de saliva (pg/ml).

### 3.2.6.2. RECOGIDA DE MUESTRAS Y CONSERVACIÓN

Precauciones del día de la recogida de la muestra:

- 1) No exposición a luces intensas durante la recogida de la muestra.
- 2) No comer durante las horas de recogida de muestras, última ingesta 30 min antes de iniciar el test.
- 3) Se puede beber agua (pero evitar bebidas que contengan colorantes artificiales, cafeína, teína, alcohol)

- 4) No tomar medicamentos que contengan Ibuprofeno el día de la prueba.
- 5) Retirar tratamiento con psicoestimulantes 5 días antes del test.
- 6) Las muestras se conservan en refrigerador hasta que se entregan al laboratorio.

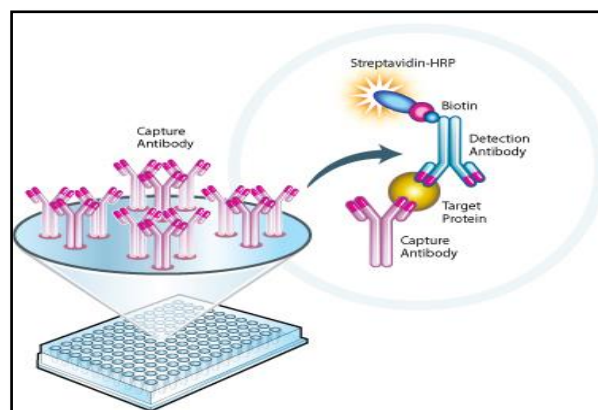
Las muestras de saliva, recogidas con las precauciones anteriormente mencionadas, se centrifugaron a 3,000g con el fin de remover el material particulado. El sobrenadante se congeló a -70°C hasta la determinación analítica antes de dos meses desde su toma. La estabilidad de la melatonina en saliva congelada se ha demostrado que es igual o superior a los seis meses. Previamente al análisis las muestras eran descongeladas a temperatura ambiente y homogeneizadas. Se requirió un mínimo de 0.5 ml de muestra.

### 3.2.6.3. PRINCIPIO Y PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

La melatonina en saliva fue determinada por un ensayo ELISA (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) competitivo entre melatonina biotinilada y no biotinilada por un determinado número fijo de sitios de unión con anticuerpos (FIGURA 14).

La cuantificación de la melatonina se realiza por comparación de la actividad catalítica de la muestra con una curva de calibración utilizando calibradores de concentración conocida. La curva típica de melatonina en saliva por ELISA (FIGURA 15).

FIGURA 14: Ensayo ELISA. La cantidad de antígeno (melatonina) biotinilado unido al anticuerpo es inversamente proporcional a la concentración de melatonina en saliva. Cuando el sistema está en equilibrio, la melatonina libre es removida mediante un lavado y el anticuerpo unido al antígeno biotinilado es determinado mediante el complejo amplificador estreptavidina-peroxidasa y la 3, 3', 5, 5'-tetrametilbenzidina (TMB) como sustrato enzimático.





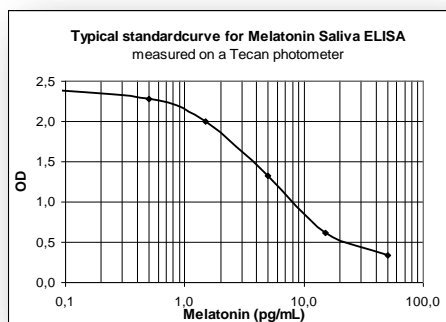


FIGURA 15: Curva típica de melatonina en saliva por ELISA.

A las densidades ópticas de los calibradores (estándares), controles y muestras se les sustrajo el promedio de los blancos. La densidad óptica corregida de los calibradores (eje-y, lineal) fue graficada frente a la concentración (eje-x, logarítmica) utilizando un programa adecuado, la curva fue ajustada siguiendo la más adecuada de las siguientes funciones: spline cúbica, 4 parámetros logísticos o Logit-log

Calibrador (standard)	Conc. pg/mL	OD - Blanco	B/Bmax
A	0.0	2.485	100
B	0.5	2.283	92
C	1.5	1.995	80
D	5.0	1.325	53
E	15.0	0.613	25
F	50.0	0.338	14
Blanco	-	0.181	7

Los reactivos fueron suministrados por DGR Instruments GMBH (Alemania), comercializados en España por Palex Medical SA. Las muestras fueron procesadas en el analizador automático Dynex DSX™ Automated System. Chantilly. EEUU (FIGURA 16).



FIGURA 16: Analizador Dynex DSX™

#### 3.2.6.4. CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS Y CONTROL DE CALIDAD DE LA DETERMINACIÓN

Las determinaciones se efectuaron siguiendo las normas de Buenas Prácticas del Laboratorio “Good Laboratory Practices (GLP)” (2009). Todas las series incorporaban dos niveles de control (bajo y alto) y sólo se validaban si ambos se encontraban dentro de los rangos de permisividad.

Las características de especificidad y sensibilidad analíticas; así como precisión, exactitud (recuperación) y límite de detección se exponen a continuación. Igualmente, se presenta la recta de regresión y coeficiente de correlación obtenidos al comparar el método utilizado con el ensayo por RIA (*Radioimmunoassay*).

- Especificidad analítica (reactividad cruzada)
- Límite de detección
- Sensibilidad Funcional
- Precisión
- Intra-Ensayo
- Inter-Ensayo
- Linealidad
- Recuperación
- Comparación ELISA vs RIA

<b>Especificidad analítica (reactividad cruzada)</b>	<b>Substancia</b>		<b>Reactividad cruzada (%)</b>		Reactividad cruzadas de otras sustancias ≤ 0.01 %
	5-Metoxitriptamina		2.5		
	N-Acetilserotonina		1.2		
	5-Metoxitriptofol		1.2		
	Serotonina		<0.02		
<b>Límite de detección</b>	Saliva	0.3 pg/mL	Señal media de calibrador cero) - 2SD		
<b>Sensibilidad Funcional</b>	Saliva	1.0 pg/mL	Concentración media. < 20% CV		
<b>Precisión</b>	<b>Saliva (pg/mL)</b>				
	<b>Media</b>	<b>SD</b>	<b>CV (%)</b>	<b>N</b>	
<b>Intra-Ensayo</b>	1.7	0.2	10.8	20	
	5.1	0.3	6.1	23	
	33.2	2.9	8.7	22	
<b>Inter-Ensayo</b>	2.1	0.3	12.7	10	
	4.9	0.4	7.6	10	
	14.7	1.9	13.0	10	
	<b>Saliva (pg/mL)</b>				
<b>Linealidad</b>	<b>Dilución</b>	<b>Determinado (pg/mL)</b>	<b>Recuperación (%)</b>		
	0	38.4	-		
	1:2	16.8	88		
	1:4	8.1	84		
	1:8	4.4	92		
	1:16	2.5	104		
	0	13.9	-		
	1:2	7.6	109		
	1:4	4.0	115		
	1:8	2.1	118		
	1:16	0.9	104		
	1:2	3.8	81		
	1:4	2.3	98		
	1:8	1.4	119		
	1:16	0.7	119		

Recuperación	Conc. (pg/mL)		Añadido (pg/mL)	Determinado (pg/mL)	Recuperado (%)
	Saliva 1 (1.2)		0.5	1.8	106
			1.5	2.7	100
			5.0	5.5	89
			15.0	14.0	86
			30.0	27.2	87
	Saliva 2 (1.4)		0.5	2.1	111
			1.5	2.9	100
			5.0	6.5	102
			15.0	16.3	99
			30.0	30.8	98
	Saliva 3 (0.9)		0.5	1.5	109
			1.5	2.4	102
			5.0	5.1	87
			15.0	13.9	88
			30.0	27.1	88
Comparación ELISA vs RIA		Saliva	ELISA = 1.02 x RIA - 0.8		N=82 ; R=0.95

### 3.2.7. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL.

El cálculo del tamaño muestral mínimo para casos y controles se realizó siguiendo la propuesta de Fisher-Irwin Test (2003) para el contraste de hipótesis por comparación de dos proporciones en muestras pequeñas, siguiendo la ecuación:

$$n = 1,64 \times 1,6 \times \left( \frac{z_{\alpha} + z_{\beta}}{\arcsin(\sqrt{p_1}) - \arcsin(\sqrt{p_2})} \right)^2$$

donde:  $z_{\alpha}$  es 1,64 si  $\alpha$  es 0,05 para una prueba unilateral y 1,96 si es bilateral;  
 $z_{\beta}$  es 0,84 si  $\beta$  es 0,20, tanto para una prueba unilateral como bilateral;  
 $\arcsin(\sqrt{p_1})$  es el "arco seno" (corresponde "al ángulo cuyo seno es el valor dado"<sup>1</sup>) de la raíz cuadrada de la primera proporción;  
 $\arcsin(\sqrt{p_2})$  es el "arco seno" (corresponde "al ángulo cuyo seno es el valor dado") de la raíz cuadrada de la segunda proporción;

En todos los contrastes efectuados el tamaño muestral superaba lo establecido por la prueba de Fisher-Irwin para un riesgo  $\alpha=0,05$  y  $\beta=0,20$ , de acuerdo con la siguiente tabla:

$p_2$	$p_1$						
	0,80	0,70	0,60	0,50	0,40	0,30	0,20
0,60	73						
0,50	36	84					
0,40	23	41	85				
0,30	15	23	42	84			
0,20	10	15	23	36	73		
0,10	8	10	13	19	30	56	67
0,05	6	9	11	14	20	34	

### 3.2.8. SERVICIOS IMPLICADOS EN EL ESTUDIO

- Pediatras de los Equipos de Atención Primaria Departamento 11 de Salud.
- Servicios de Psicopedagogía Escolar (SPE) del Departamento 11 de Salud.
- Unidad de Documentación Clínica y Admisión Hospital Universitario de la Ribera.
- Servicio de Laboratorio del Hospital Universitario de la Ribera.
- Servicio de Neurología Pediátrica Hospital Universitario de la Ribera.

### 3.2.9. MATERIAL

#### 3.2.9.1. MATERIAL INVENTARIABLE

- El material de laboratorio para el desarrollo de la metodología ha sido costeado con una Beca de Investigación concedida por el Hospital Universitario de la Ribera.
- Consulta Externa Neurología Pediátrica utilizada como espacio físico para la realización de las entrevistas y exploración física de casos y controles.
- Báscula manual Seca para el peso de los niños.
- Tallímetro Holtain Limited para la medición de los niños.

#### 3.2.9.2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 15 (versión para Windows), realizando en primer lugar un análisis descriptivo de las variables y posteriormente Tablas de contingencia cruzada.

La descripción de las características de la muestra se realiza a partir de análisis de frecuencias y de la obtención de medidas de tendencia central y de desviación.

Para establecer comparaciones entre diferentes grupos de sujetos (análisis bivariante) se han utilizado pruebas de comparación de medias (análisis de la varianza), y de porcentajes (estadístico Chi-cuadrado).

Tras realizar el análisis bivariante se realizó un análisis multivariante de los factores de riesgo significativos. Para el análisis multivariante se empleó una regresión logística analizando los posibles factores de riesgo según criterios sugeridos por la literatura.

Se ha establecido como nivel mínimo de significación estadística un valor p igual o inferior a 0.05 con intervalos de confianza del 95%.

Las asociaciones bivariantes entre los potenciales factores de riesgo y la presencia de TDAH fueron estimadas por *odds ratios* (ORs) y sus correspondientes intervalos de confianza del 95% (CIs).

### **3.2.9.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA.**

Se han consultado las bases de datos de MEDLINE. La estrategia de búsqueda ha sido mediante la identificación de descriptores: TDAH, melatonina, trastornos del sueño, DLMO, trastornos del ritmo circadiano del sueño, niños (*ADHD, melatonin, sleep disorders, melatonin DLMO, circadian rhythm sleep disorder, children*).

Se utilizó el indicador booleano AND. En la búsqueda se establecieron límites por idioma (inglés, español) y últimos 10 años debido a la existencia de una extensa bibliografía sobre el tema.

La citación bibliográfica se ha cumplimentado en el texto por orden alfabético y su registro se ha realizado en función de las normas de Vancouver (2000).

## **4. RESULTADOS**





## 4. RESULTADOS.

### 4.1. RESULTADOS GENERALES DESCRIPTIVOS

#### 4.1.1. DATOS DEMOGRAFICOS DE LA MUESTRA

En la muestra se incluyeron 146 niños, siendo el número de casos 98 (67,12%) y el número de controles 48 (32,88%) representados en la FIGURA 17. En cuanto a la etnia, el 100% de la muestra pertenecían a la raza caucásica.

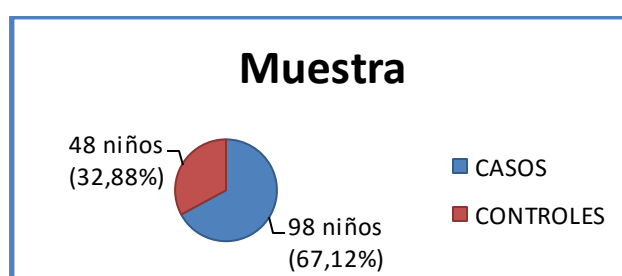


FIGURA 17. Casos y controles de la muestra

##### 4.1.1.1. EDAD.

La distribución de la población por edades en intervalos de 1 año se muestra en la TABLA 9 y se representa en la FIGURA 18.

Edades	Nº muestra	Nº controles	Nº casos	% controles	% casos
6 años	19	12	7	25%	7.14%
7 años	26	12	14	25%	14.28%
8 años	28	9	19	18.75%	19.39%
9 años	26	8	18	16.67%	18.37%
10 años	23	4	19	8.33%	19.39%
11 años	24	3	21	16.25%	21.43%
Total	146	48	98	32,88%	67,12%

TABLA 9. Distribución de edad en intervalos de 1 año.

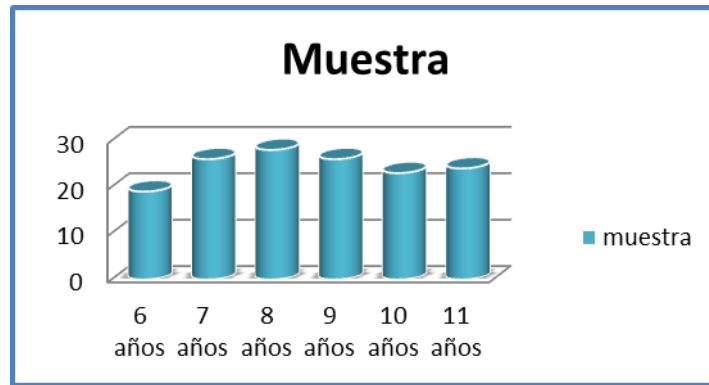


FIGURA 18. Distribución general de la muestra por edad.

Las medidas de tendencia central y dispersión de las edades de los niños se muestran en la TABLA 10, así como la distribución casos/controles por edad en la FIGURA 19.

Media	8,58
Error estándar de la media	0,147
Mediana	8,50
Moda	8
Desviación estándar	1,776
Valor mínimo	6
Valor máximo	11

TABLA 10. Valores estadísticos referentes a la edad.

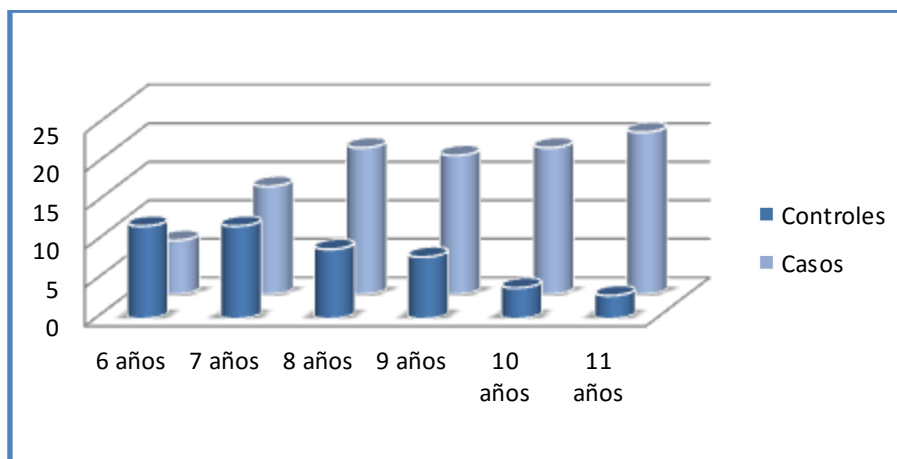


FIGURA 19: Distribución casos/controles por edad.

#### 4.1.1.2. SEXO.

La distribución general de la muestra por sexo se muestra en la TABLA 11 y se representa en la FIGURA 20.

	FRECUENCIA	%
VARONES	96	65.75
MUJERES	50	34.25
Total	146	100

TABLA 11. Distribución general de la muestra por sexo.

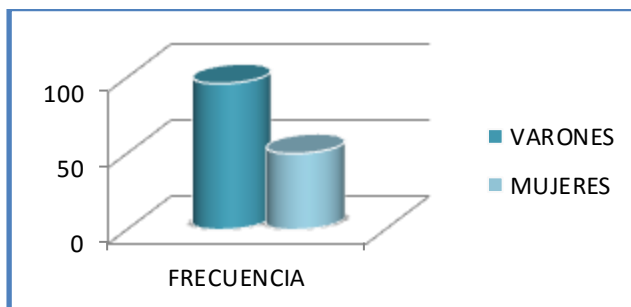


FIGURA 20. Representación de la distribución general de la muestra por sexo.

La distribución de la muestra por casos/controles según sexo se muestra en la TABLA 12 y se representa en la FIGURA 21.

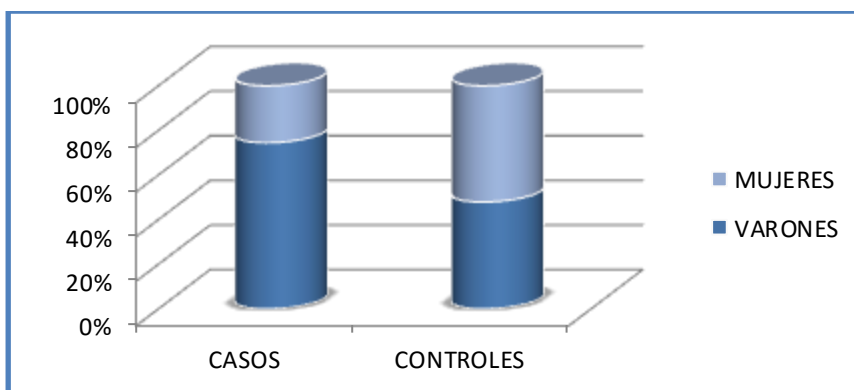


FIGURA 21. Representación de la distribución casos /controles por sexo.

	MUJERES	VARONES	Total
CONTROLES	25	23	48
CASOS	25	73	98
Total	50	96	146

TABLA 12. Distribución casos /controles por sexo.

#### 4.1.2. SOMATOMETRIA.

*(ANEXO 7.7: RESULTADOS DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LA MUESTRA)*

Las medidas de tendencia central y dispersión del Índice de Masa Corporal (IMC) de los niños incluidos en el estudio se muestran en la TABLA 13.

Media	17,893
Error estándar de la media	0,244
Mediana	17,560
Moda	14,54
Desviación estándar	2,952
Valor mínimo	12,51
Valor máximo	30,68

TABLA 13. Valores de IMC.

#### **4.1.3. COCIENTE INTELECTUAL (CI)**

Se realizó valoración psicopedagógica individual con medición de CI según escalas adecuadas para la edad en todos los casos, asumiendo CI normal en los controles basándonos en un adecuado rendimiento académico. La distribución del CI en los casos se representa TABLA 14.

CI	Número	%
Normal (80-120)	86	87.7
Alto (>120)	6	6.1
Borderline (75-80)	6	6.1
Total	98	100

TABLA 14. Distribución de CI en los casos.

#### **4.1.4. SUBTIPOS DE TDAH SEGÚN DSM-IV-TR**

La distribución de subtipos de TDAH se recoge en la TABLA 15 y se representa en la FIGURA 22, y en la FIGURA 23 según el sexo.

Subtipos TDAH	Número	%	VARONES	MUJERES
---------------	--------	---	---------	---------

<b>Inatento</b>	42	42.86	25 (59.52%)	17 (40.48%)
<b>Combinado</b>	54	55.10	46 (85.18%)	8 (14.81%)
<b>Hiperactivo-Impulsivo</b>	2	2.04	2 (100%)	0
<b>Total</b>	98	100	73	25

TABLA 15. Subtipos de TDAH en la muestra.

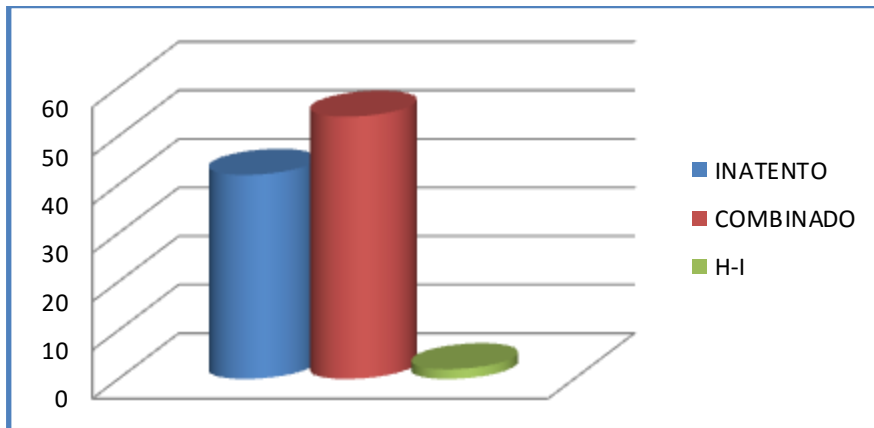


FIGURA 22. Distribución numérica de subtipos TDAH.

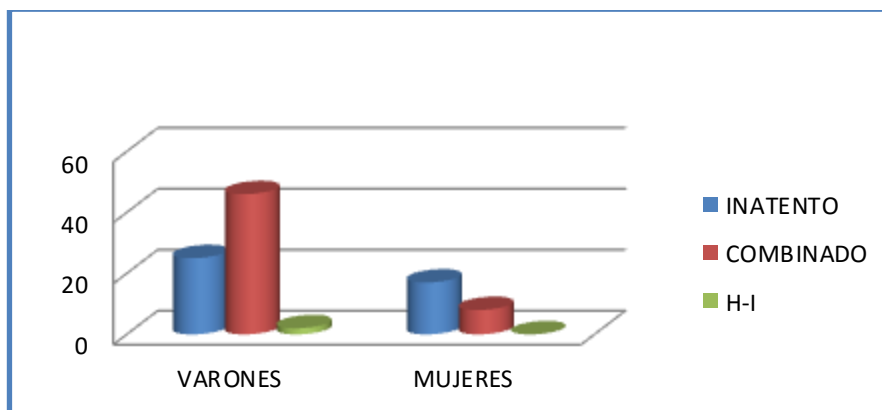


FIGURA 23. Distribución de subtipos de TDAH según sexo.

#### 4.1.5. COMORBILIDAD

Se valoró el trastorno de conducta como comorbilidad tanto en casos como en controles. El número total de niños con TDAH que presentó trastorno conductual se expone en la FIGURA 24, ya que no lo presentó ninguno de los controles.

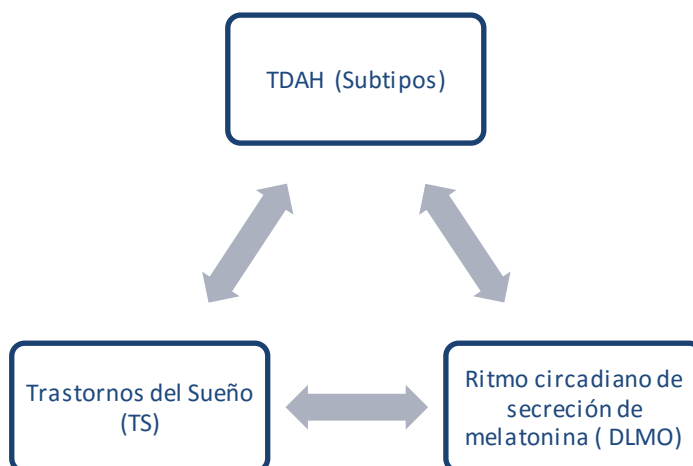


FIGURA 24. Distribución del trastorno de conducta en los TDAH.

#### 4.1.6. RESULTADOS DETERMINACIÓN DE MELATONINA EN MUESTRAS DE SALIVA POR ELISA.

(ANEXO 7.8: RESULTADOS DETERMINACIÓN MELATONINA SALIVAR (pg/ml) SEGÚN TIEMPOS Y DETERMINACIÓN DLMO)

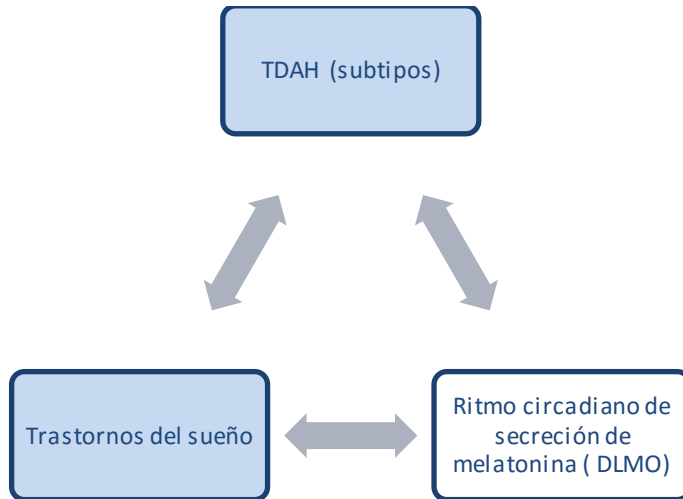
#### 4.2. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS.



Dentro de los subtipos de TDAH que se consideran (TDAH-I, TDAH-C y TDAH-HI) el subtipo TDAH-HI se desestima para los cálculos por el escaso número de pacientes en la muestra (2 casos).

Dentro de los DLMO que se determinan (normal, adelantado, retrasado e irregular) el DLMO retrasado se desestima por el escaso número de pacientes en nuestra muestra (3 casos).

#### 4.2.1. ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LOS TS CON EL TDAH



##### 4.2.1.1. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE.

Para cada trastorno, construimos la siguiente tabla:

	¿Trastorno?		
	Si	No	
<b>Enfermo</b>	<i>A</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
<b>Sano</b>	<i>C</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>
	<i>a + c</i>	<i>b + d</i>	<i>a + b + c + d</i>

A partir de la tabla podemos estimar los siguientes parámetros:

Parámetro	Expresión
Prevalencia del trastorno entre los enfermos ( $p_e$ ):	$a/(a+b)$
Prevalencia del trastorno entre los sanos ( $p_s$ ):	$c/(c+d)$
Momios de trastorno en los enfermos:	$a/b$
Momios de trastorno en los sanos:	$c/d$
Razón de momios (OR):	$ad/bc$
Error Estándar del OR (EE):	$\sqrt{1/a+1/b+1/c+1/d}$
IC 95% para OR:	$e^{\ln OR \pm 1,96EE}$
Riesgo atribuible poblacional (Rap):	$p_e (OR-1)/OR$
Riesgo atribuible en los que padecen el trastorno (Rat):	$(OR-1)/OR$

En la siguiente tabla se muestra, para cada TS la estimación de los parámetros antes descritos:

	ExcSomn	TRS1	TRS2	A30	A32	A33	A34	A35	A36	A43	Ins	Irr	Desp	A42	A40	A41
Enfermos con el trastorno:	20	1	53	28	16	10	74	31	38	6	33	26	42	49	50	49
Enfermos sin el trastorno:	78	97	45	70	82	88	24	67	60	92	65	72	56	49	48	49
Sanos con el trastorno:	2	1	2	8	5	4	17	5	7	1	1	30	7	8	5	5
Sanos sin el trastorno:	46	47	46	40	43	44	31	43	41	47	47	18	41	40	43	43
Prevalencia del trastorno entre los enfermos ( $p_e$ ):	20,4%	1,0%	54,1%	28,6%	16,3%	10,2%	75,5%	31,6%	38,8%	6,1%	33,7%	26,5%	42,9%	50,0%	51,0%	50,0%
Prevalencia del trastorno entre los sanos ( $p_s$ ):	4,2%	2,1%	4,2%	16,7%	10,4%	8,3%	35,4%	10,4%	14,6%	2,1%	2,1%	62,5%	14,6%	16,7%	10,4%	10,4%
Momios de trastorno en los enfermos:	0,26	0,01	1,18	0,40	0,20	0,11	3,08	0,46	0,63	0,07	0,51	0,36	0,75	1,00	1,04	1,00
Momios de trastorno en los sanos:	0,04	0,02	0,04	0,20	0,12	0,09	0,55	0,12	0,17	0,02	0,02	1,67	0,17	0,20	0,12	0,12
Razón de momios (OR):	<b>5,90</b>	0,48	<b>27,09</b>	2,00	1,68	1,25	<b>5,62</b>	<b>3,98</b>	<b>3,71</b>	3,07	<b>23,86</b>	<b>0,22</b>	<b>4,39</b>	<b>5,00</b>	<b>8,96</b>	<b>8,60</b>
Error Estándar del OR (EE):	0,7646	1,4253	0,7502	0,4472	0,5458	0,6198	0,3824	0,5200	0,4585	1,0949	1,0329	0,3758	0,4571	0,4368	0,5139	0,5139
IC 95% para OR. Desde:	<b>1,32</b>	0,03	<b>6,23</b>	0,83	0,58	0,37	<b>2,66</b>	<b>1,44</b>	<b>1,51</b>	0,36	<b>3,15</b>	<b>0,10</b>	<b>1,79</b>	<b>2,12</b>	<b>3,27</b>	<b>3,14</b>
IC 95% para OR. Hasta:	<b>26,39</b>	7,92	<b>117,87</b>	4,81	4,89	4,21	<b>11,90</b>	<b>11,03</b>	<b>9,11</b>	26,21	<b>180,70</b>	<b>0,45</b>	<b>10,76</b>	<b>11,77</b>	<b>24,53</b>	<b>23,55</b>
p-value:	0,0100	0,6037	<0,0001	0,1169	0,3391	0,7184	<0,0001	0,0052	0,0029	0,2832	<0,0001	<0,0001	0,0007	0,0001	<0,0001	<0,0001
Riesgo atribuible poblacional (Rap):	0,1695	-0,0109	0,5209	0,1429	0,0660	0,0204	0,6208	0,2368	0,2832	0,0413	0,3226	-0,9592	0,3310	0,4000	0,4533	0,4419
Riesgo atribuible en los que padecen el trastorno (Rat):	0,8304	-1,0638	0,9631	0,5000	0,4041	0,2000	0,8221	0,7487	0,7304	0,6738	0,9581	-3,6154	0,7724	0,8000	0,8884	0,8837



Para los dos trastornos con fondo gris: Trastorno respiratorio relacionado con el sueño (TRS1) y Trastorno del movimiento rítmico (A43), el número de individuos con el trastorno es demasiado pequeño para extraer conclusiones.

Para Irregularidad en horario de acostarse y levantarse (Irr), además se verifica que la asociación es de protección, es decir, la oportunidad de (Irr) es significativamente menor para los enfermos que para los sanos.

Los resultados obtenidos se representan en la TABLA 16:

<b>TABLA 16: Con el MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE (asociando cada TS de forma individual con el TDAH) se ha encontrado una asociación significativa del TDAH con los siguientes TS:</b>	
Se asocian los siguientes TS al TDAH.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Excesiva somnolencia diurna (ExcSomn).</li> <li>· Cribado positivo para el trastorno respiratorio relacionado con el sueño (TRS2).</li> <li>· Somniloquia (A34).</li> <li>· Pesadillas (A35).</li> <li>· Terrores nocturnos (A36).</li> <li>· Insomnio (Ins).</li> <li>· Irregularidad en horario de acostarse y levantarse (Irr).</li> <li>· Despertares nocturnos (Desp).</li> <li>· Resistencia a acostarse (A42).</li> <li>· Retraso en el inicio del sueño (A40).</li> <li>· Latencia del sueño (A41).</li> </ul>
El número de individuos con el TS es demasiado pequeño para extraer consecuencias.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Trastorno respiratorio relacionado con el sueño (TRS1).</li> <li>· Trastorno del movimiento rítmico (A43).</li> </ul>
No se asocian los siguientes TS al TDAH.	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Bruxismo (A30).</li> <li>· Enuresis (A32).</li> <li>· Sonambulismo (A33).</li> </ul>

#### 4.2.1.2. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE

```

Logistic regression                               Number of obs   =          109
                                                  LR chi2(5)      =          47.53
                                                  Prob > chi2     =          0.0000
Log likelihood = -51.414572                    Pseudo R2      =          0.3161
    
```

TADH0	Coef.	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ExcSomn	1.12028	.8339744	1.34	0.179	-.5142797	2.75484
A34	1.190102	.5051467	2.36	0.018	.200033	2.180172
A42	1.60051	.582702	2.75	0.006	.4584348	2.742585
IRR	-1.854203	.5242027	-3.54	0.000	-2.881622	-.8267848
A40	1.582629	.673551	2.35	0.019	.2624931	2.902765
_cons	-.5440338	.4276973	-1.27	0.203	-1.382305	.2942376

```

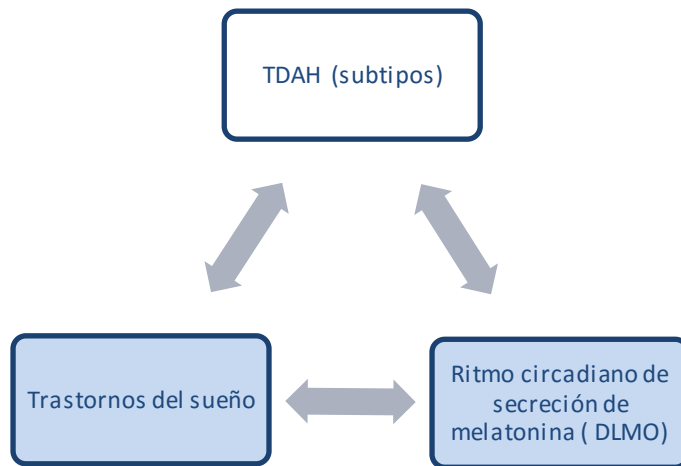
Logistic regression                               Number of obs   =          109
                                                  LR chi2(5)      =          47.53
                                                  Prob > chi2     =          0.0000
Log likelihood = -51.414572                    Pseudo R2      =          0.3161
    
```

TADH0	Odds Ratio	Std. Err.	z	P> z	[95% Conf. Interval]	
ExcSomn	3.065713	2.556726	1.34	0.179	.5979311	15.71852
A34	3.287418	1.660629	2.36	0.018	1.221443	8.847827
A42	4.955558	2.887614	2.75	0.006	1.581596	15.52707
IRR	.1565777	.0820784	-3.54	0.000	.0560438	.4374535
A40	4.867736	3.278669	2.35	0.019	1.300168	18.22446
_cons	.5804023	.2482365	-1.27	0.203	.2509993	1.342103

Los resultados obtenidos se representan en la TABLA 17:

<b>TABLA 17: Con el MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE (asociando los TS de forma conjunta con el TDAH) se ha encontrado una asociación significativa del TDAH con solo uno de los TS:</b>
Presentar Retraso en el inicio del sueño (A40) (respecto a no presentar este TS) multiplica el riesgo de padecer TDAH por 4,86 si el resto de variables no se modifican. Riesgo de TDAH = $[\text{OddsA40}/(\text{OddsA40}+1)] * 100 = 82,95\%$ .  Por tanto el riesgo de padecer TDAH en los pacientes con Retraso en el inicio del sueño (A40) es del 82,95%.

#### 4.2.2. ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LOS TS CON EL DLMO.



DMLO	CONTROLES	CASOS			Total
		TDAH-I	TDAH-C	TDAH-HI	
<b>NORMAL</b>	46	25	40	0	111
<b>ADELANTADO</b>	2	9	4	2	17
<b>RETRASADO</b>	0	2	1	0	3
<b>IRREGULAR</b>	0	6	9	0	15
<b>Total</b>	48	42	54	2	146
<b>DLMO alterado</b>	2	17	14	2	35
<b>% DLMO alterado</b>	4,76%	40,48%	25,92%	100%	23,97%

Solamente se detectaron 3 casos en la muestra de 146 niños para DLMO retrasado, por lo que se decidió desestimar en la extracción de resultados y evitar así un factor de confusión. Por lo que en los cálculos se va a hacer referencia a una muestra de 143 niños.

La distribución de las alteraciones del DLMO por edades fue regular según se muestra en la siguiente tabla:

EDADES	DMLO alterado	DMLO normal	% DMLO alterado de la muestra
6 años	4	15	21,05%
7 años	7	19	26,92%
8 años	6	22	21,43%
9 años	6	20	23,08%
10 años	5	18	21,74%
11 años	7	17	29,17%
Total	35	111	23,97%

Para cada trastorno, construimos la siguiente tabla:

		¿Trastorno?		
Observado	Si	No		
Normal	<i>A</i>	<i>b</i>	<b>#Normal</b> = <i>a</i> + <i>b</i>	
Adelantado	<i>C</i>	<i>d</i>	<b>#Adelantado</b> = <i>c</i> + <i>d</i>	
Irregular	<i>E</i>	<i>f</i>	<b>#Irregular</b> = <i>e</i> + <i>f</i>	
		<b>#Si</b> = <i>a</i> + <i>c</i> + <i>e</i>		<b>#No</b> = <i>b</i> + <i>d</i> + <i>f</i>
<b>N</b> = <i>a</i> + <i>b</i> + <i>c</i> + <i>d</i> + <i>e</i> + <i>f</i>				

Y construimos el contraste de independencia:

H<sub>0</sub>: El tipo de DLMO es independiente de tener o no el trastorno

H<sub>1</sub>: Existe una relación entre el tipo de DLMO y el tener o no el trastorno

Los valores esperados para la tabla anterior, si la hipótesis nula fuera cierta, serían:

¿Trastorno?

Teórico	¿Trastorno?	
	Si	No
Normal	$(\#Normal)(\#Si)/N$	$(\#Normal)(\#No)/N$
Adelantado	$(\#Adelantado)(\#Si)/N$	$(\#Adelantado)(\#No)/N$
Irregular	$(\#Irregular)(\#Si)/N$	$(\#Irregular)(\#No)/N$

Para cada cruce de la tabla anterior podemos calcular una medida de la diferencia entre el valor observado y el teórico mediante la expresión:

$$\frac{(\text{Observado} - \text{Teórico})^2}{\text{Teórico}}$$

Si sumamos los seis valores obtenidos en los seis cruces, tenemos el estadístico  $d$  o discrepancia, que es una medida de lo diferente que es la tabla observada de la que observaríamos, en promedio, si la hipótesis nula fuera cierta, es decir, si el tipo de DLMO fuera independiente de padecer o no el trastorno. Si la hipótesis nula fuera cierta, se sabe que la discrepancia  $d$  es una variable aleatoria chi-2 con 2 grados de libertad, de manera que conocer, para cada trastorno, el valor de la discrepancia nos permite medir lo verosímil de la independencia, mediante el p-value del contraste.

	ExcSomn	TRS1	TRS2	A30	A32	A33	A34	A35	A36	A43	Ins	Irr	Desp	A42	A40	A41
d	1.0932	0.2903	5.0644	1.0669	8.5715	0.5906	8.0533	1.4587	0.0620	1.0382	13.1533	1.3318	19.4008	1.7305	8.1982	8.8030
p-value	0.5789	0.8649	0.0795	0.5866	0.0138	0.7443	0.0178	0.4822	0.9695	0.5951	0.0014	0.5138	0.0001	0.4209	0.0166	0.0123

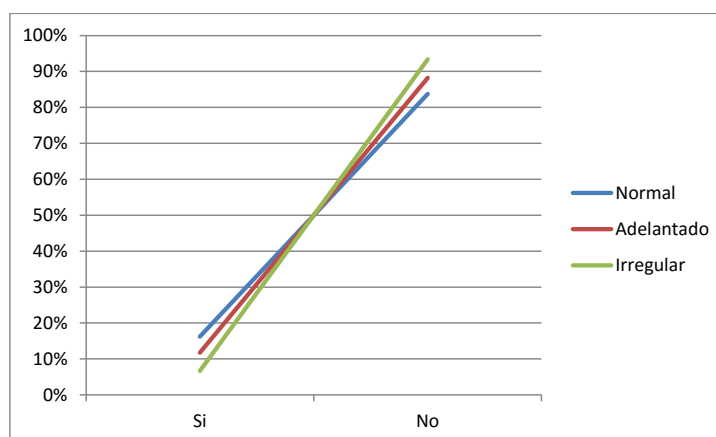
En lo que sigue se va a construir el contraste chi-2 de independencia para DLMO frente a cada uno de los trastornos:

- Presentaron **EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA (ExcSom)** 21 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,5789.

Observado	Si	No	
Normal	18	93	<b>111</b>
Adelantado	2	15	<b>17</b>
Irregular	1	14	<b>15</b>
	<b>21</b>	<b>122</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	16,30	94,70
Adelantado	2,50	14,50
Irregular	2,20	12,80

ExcSomn	
Discrepancia	1,09
p-value	0,5789

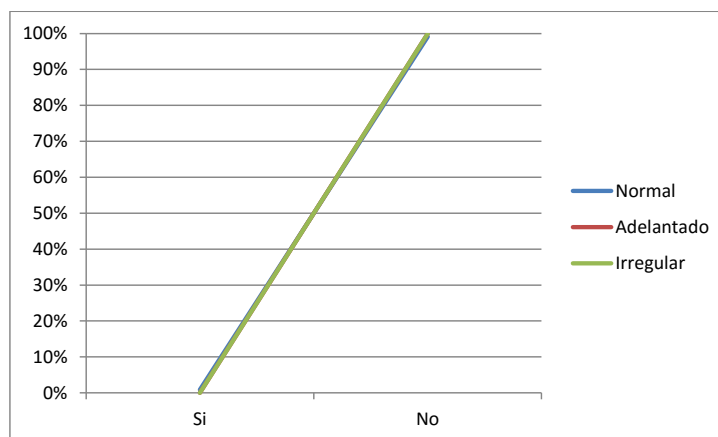


- Presentaron **TRASTORNO RESPIRATORIO RELACIONADO CON EL SUEÑO (TRS1)**, solo 1 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,8649.

<b>Observado</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Normal</b>	1	110	<b>111</b>
<b>Adelantado</b>	0	17	<b>17</b>
<b>Irregular</b>	0	15	<b>15</b>
	<b>1</b>	<b>142</b>	<b>143</b>

<b>Teórico</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Normal</b>	0,78	110,22
<b>Adelantado</b>	0,12	16,88
<b>Irregular</b>	0,10	14,90

<b>TRS1</b>	
<b>Discrepancia</b>	0,29
<b>p-value</b>	0,8649

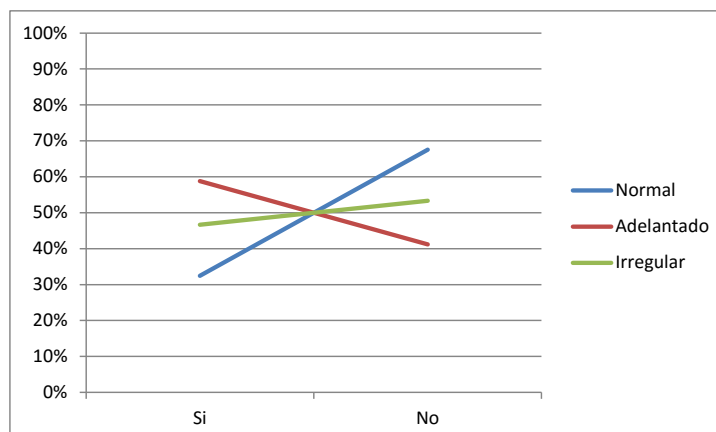


- Presentaron **CRIBADO POSITIVO PARA EL TRASTORNO RESPIRATORIO RELACIONADO CON EL SUEÑO (TRS2)** 53 de los 143 niños de la muestra. La relación está próxima a la significatividad con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,0795. Se relaciona tanto con DMLO adelantado como con el irregular.

Observado	Si	No	
Normal	36	75	<b>111</b>
Adelantado	10	7	<b>17</b>
Irregular	7	8	<b>15</b>
	<b>53</b>	<b>90</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	41,14	69,86
Adelantado	6,30	10,70
Irregular	5,56	9,44

TRS2	
Discrepancia	5,06
p-value	0,0795



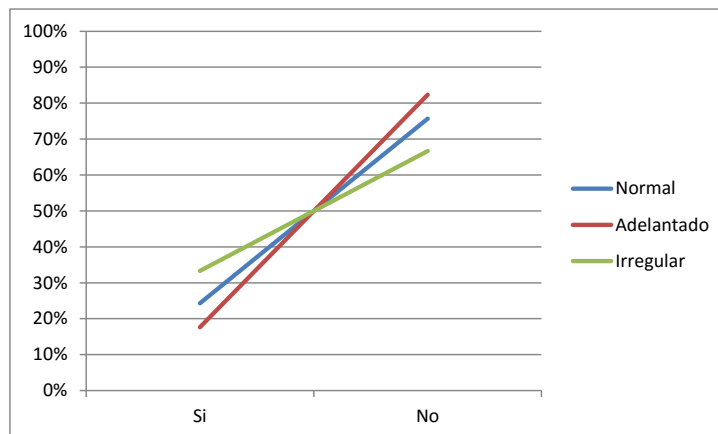


- Presentaron **BRUXISMO (A30)** 35 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,5866.

Observado	Si	No	
Normal	27	84	<b>111</b>
Adelantado	3	14	<b>17</b>
Irregular	5	10	<b>15</b>
	<b>35</b>	<b>108</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	27,17	83,83
Adelantado	4,16	12,84
Irregular	3,67	11,33

A30	
Discrepancia	1,07
p-value	0,5866



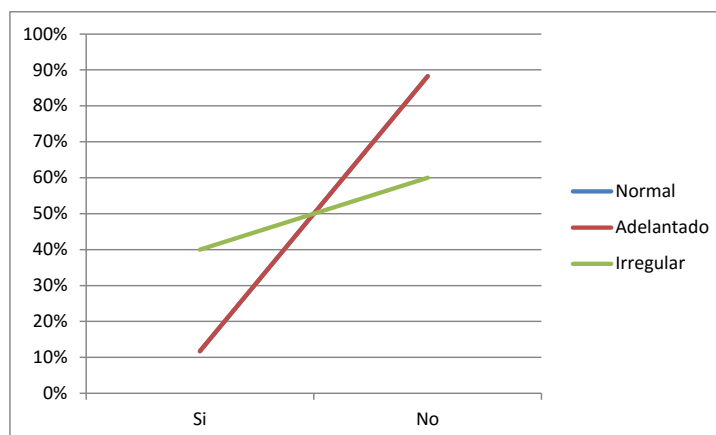
- Presentaron **ENURESIS (A32)** 21 de los 143 niños de la muestra. Pese a obtener una relación significativa con DLMO alterado, se incumple la condición para el contraste chi-2 de independencia (tener los seis valores teóricos mayores que 5), aunque el p-value 0,0138 es lo suficientemente pequeño como para aceptar la significatividad de la relación. Se relaciona con DLMO Irregular.

Observado	Si	No	
Normal	13	98	<b>111</b>
Adelantado	2	15	<b>17</b>
Irregular	6	9	<b>15</b>
	<b>21</b>	<b>122</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	16,30	94,70
Adelantado	2,50	14,50
Irregular	2,20	12,80

#### A32

<b>Discrepancia</b>	8,57
<b>p-value</b>	0,0138



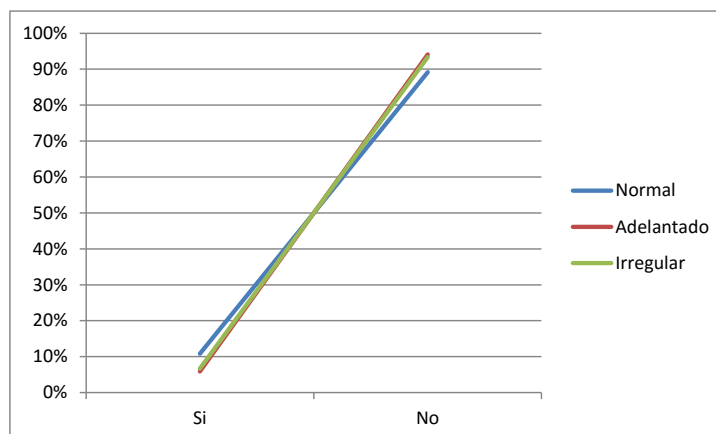
- Presentaron **SONAMBULISMO (A33)** 14 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,7443.

Observado	Si	No	
Normal	12	99	<b>111</b>
Adelantado	1	16	<b>17</b>
Irregular	1	14	<b>15</b>
	<b>14</b>	<b>129</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	10,87	100,13
Adelantado	1,66	15,34
Irregular	1,47	13,53

**A33**

<b>Discrepancia</b>	0,59
<b>p-value</b>	0,7443

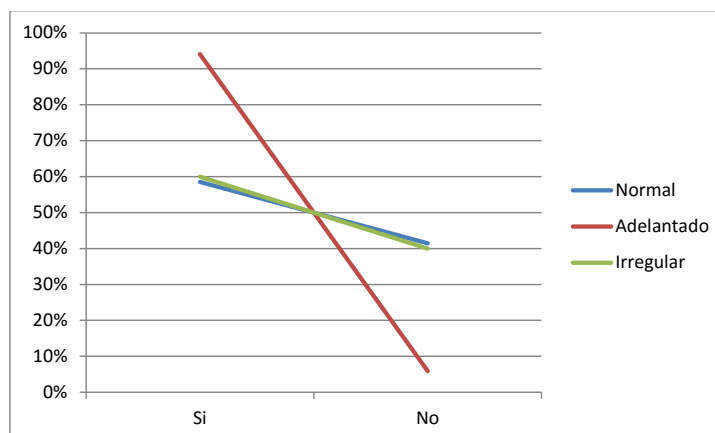


- Presentaron **SOMNILOQUIA (A34)** 90 de los 143 niños de la muestra. Pese a obtener una relación significativa con DLMO alterado, se incumple la condición para el contraste chi-2 de independencia (tener los seis valores teóricos mayores que 5), aunque el p-value de 0,0178 es lo suficientemente pequeño como para aceptar la significatividad de la relación. Se relaciona con DLMO adelantado.

<b>Observado</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Normal</b>	65	46	<b>111</b>
<b>Adelantado</b>	16	1	<b>17</b>
<b>Irregular</b>	9	6	<b>15</b>
	<b>90</b>	<b>53</b>	<b>143</b>

<b>Teórico</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Normal</b>	69,86	41,14
<b>Adelantado</b>	10,70	6,30
<b>Irregular</b>	9,44	5,56

<b>A34</b>	
<b>Discrepancia</b>	8,05
<b>p-value</b>	0,0178

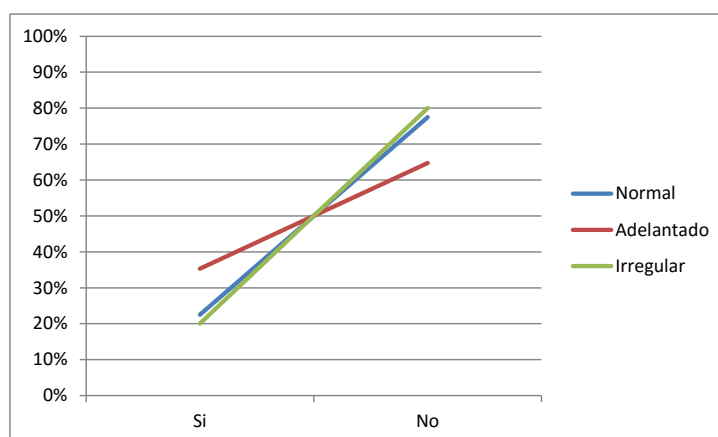


- Presentaron **PESADILLAS (A35)** 34 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,4822.

Observado	Si	No	
Normal	25	86	<b>111</b>
Adelantado	6	11	<b>17</b>
Irregular	3	12	<b>15</b>
	<b>34</b>	<b>109</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	26,39	84,61
Adelantado	4,04	12,96
Irregular	3,57	11,43

A35	
Discrepancia	1,46
p-value	0,4822



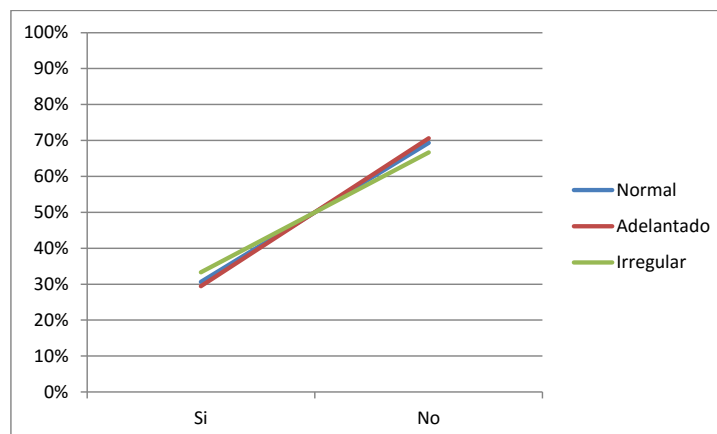
- Presentaron **TERRORES NOCTURNOS (A36)** 44 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,9695.

Observado	Si	No	
Normal	34	77	<b>111</b>
Adelantado	5	12	<b>17</b>
Irregular	5	10	<b>15</b>
	<b>44</b>	<b>99</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	34,15	76,85
Adelantado	5,23	11,77
Irregular	4,62	10,38

**A36**

<b>Discrepancia</b>	0,06
<b>p-value</b>	0,9695



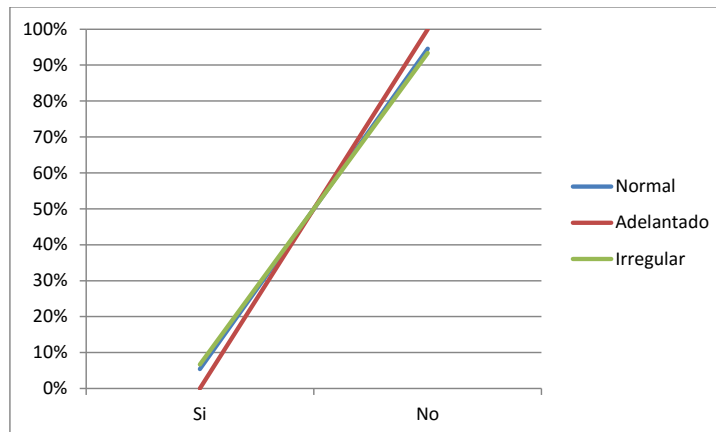
- Presentaron **TRASTORNO DEL MOVIMIENTO RÍTMICO (A43)** 7 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,5951.

Observado	Si	No	
Normal	6	105	<b>111</b>
Adelantado	0	17	<b>17</b>
Irregular	1	14	<b>15</b>
	<b>7</b>	<b>136</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	5,43	105,57
Adelantado	0,83	16,17
Irregular	0,73	14,27

**A43**

<b>Discrepancia</b>	1,04
<b>p-value</b>	0,5951

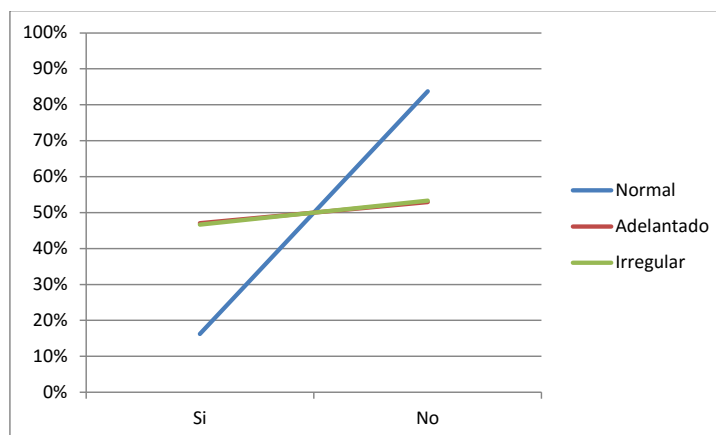


- Presentaron **INSOMNIO (Ins)** 33 de los 143 niños de la muestra. Pese a obtener una relación significativa con DLMO alterado, se incumple la condición para el contraste chi-2 de independencia (tener los seis valores teóricos mayores que 5), aunque el p-value de 0,0014 es lo suficientemente pequeño como para aceptar la significatividad de la relación. Se relaciona tanto con DLMO adelantado como irregular.

<b>Observado</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Normal</b>	18	93	<b>111</b>
<b>Adelantado</b>	8	9	<b>17</b>
<b>Irregular</b>	7	8	<b>15</b>
	<b>33</b>	<b>110</b>	<b>143</b>

<b>Teórico</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Normal</b>	25,62	85,38
<b>Adelantado</b>	3,92	13,08
<b>Irregular</b>	3,46	11,54

<b>Ins</b>	
<b>Discrepancia</b>	13,15
<b>p-value</b>	0,0014



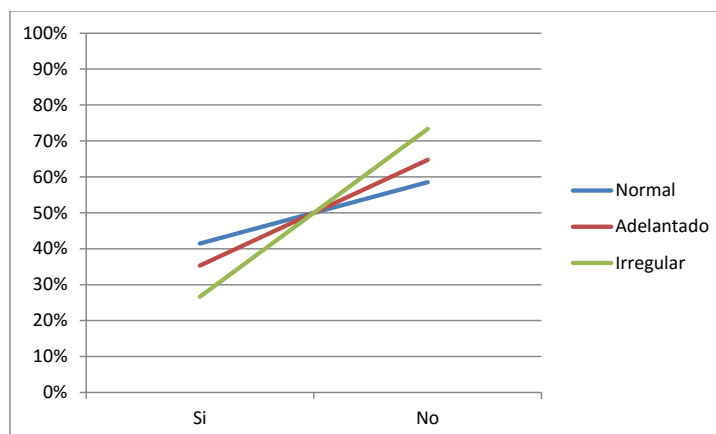


- Presentaron **IRREGULARIDAD EN HORARIO DE ACOSTARSE Y LEVANTARSE (Irr)** 56 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,5138.

Observado	Si	No	
Normal	46	65	<b>111</b>
Adelantado	6	11	<b>17</b>
Irregular	4	11	<b>15</b>
	<b>56</b>	<b>87</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	43,47	67,53
Adelantado	6,66	10,34
Irregular	5,87	9,13

Irr	
Discrepancia	1,33
p-value	0,5138



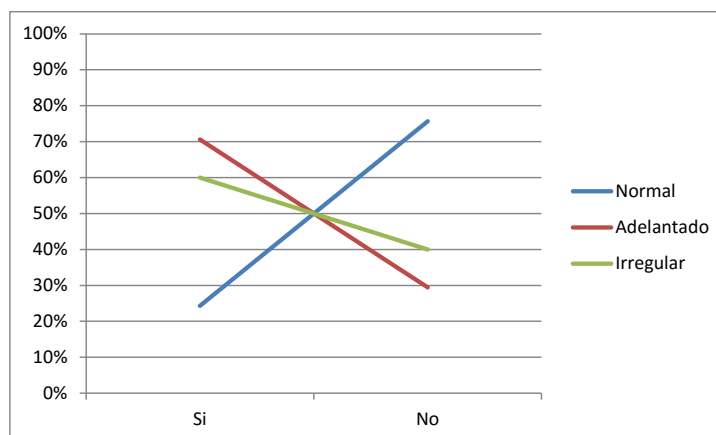
- Presentaron **DESPERTARES NOCTURNOS (Desp)** 48 niños de la muestra de 143, encontrando una relación significativa con presentar DML0 alterado con una p-value de

0,0001. Se relaciona tanto con DLMO adelantado como irregular. La relación es mayor para el DLMO adelantado que para el DLMO irregular.

<b>Observado</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>Normal</b>	27	84	<b>111</b>
<b>Adelantado</b>	12	5	<b>17</b>
<b>Irregular</b>	9	6	<b>15</b>
	<b>48</b>	<b>95</b>	<b>143</b>

<b>Teórico</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>
<b>Normal</b>	37,26	73,74
<b>Adelantado</b>	5,71	11,29
<b>Irregular</b>	5,03	9,97

<b>Desp</b>	
<b>Discrepancia</b>	19,40
<b>p-value</b>	0,0001

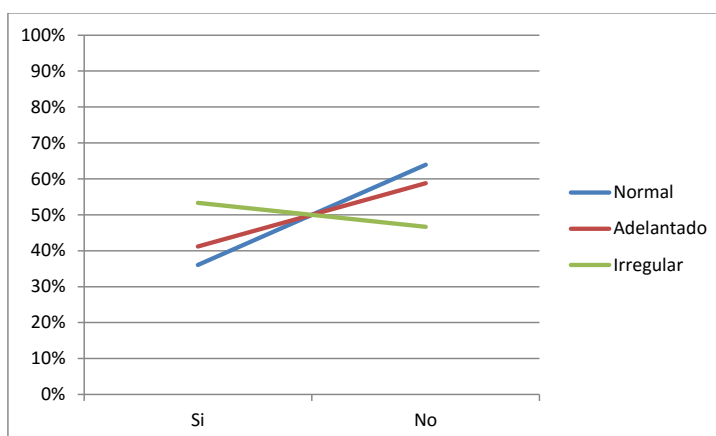


- Presentaron **RESISTENCIA A ACOSTARSE (A42)** 56 de los 143 niños de la muestra. No se encontró una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,5138.

Observado	Si	No	
Normal	40	71	<b>111</b>
Adelantado	7	10	<b>17</b>
Irregular	8	7	<b>15</b>
	<b>55</b>	<b>88</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	42,69	68,31
Adelantado	6,54	10,46
Irregular	5,77	9,23

A42	
Discrepancia	1,73
p-value	0,4209

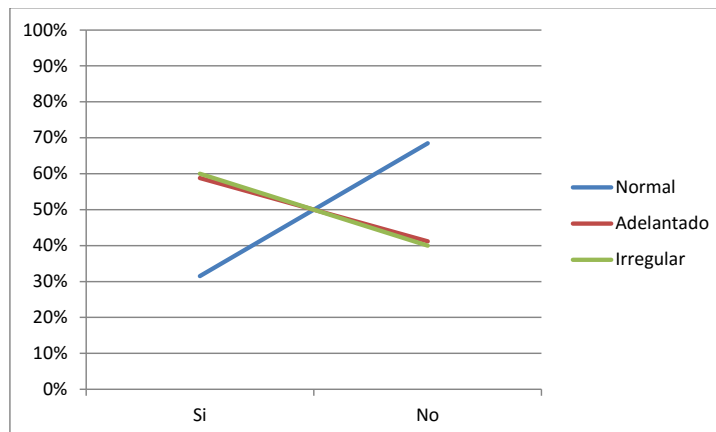


- Presentaron **RETRASO EN EL INICIO DEL SUEÑO (A40)** 54 de los 143 niños de la muestra, encontrando una relación significativa con presentar DLMO alterado, con una p-value de 0,0166. Esta relación es igual para DLMO adelantado o irregular.

Observado	Si	No	
Normal	35	76	<b>111</b>
Adelantado	10	7	<b>17</b>
Irregular	9	6	<b>15</b>
	<b>54</b>	<b>89</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	41,92	69,08
Adelantado	6,42	10,58
Irregular	5,66	9,34

A40	
<b>Discrepancia</b>	8,20
<b>p-value</b>	0,0166



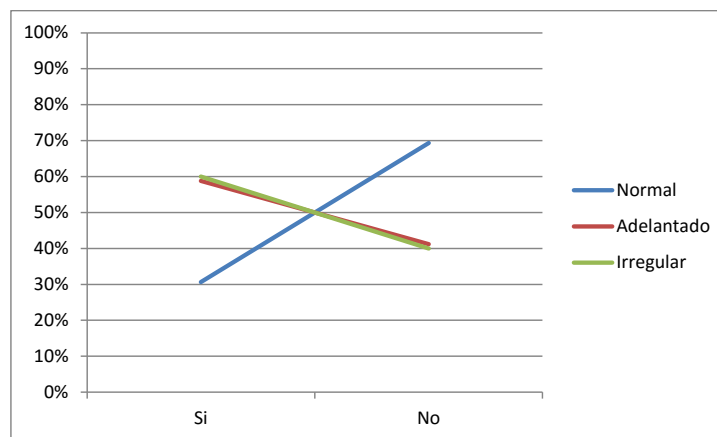
- Presentaron **LATENCIA DEL SUEÑO AUMENTADA (A41)** 53 de los 143 niños de la muestra, encontrando una relación significativa con presentar DLMO alterado, con un p-value de 0,0123. Esta relación es similar para DLMO adelantado o irregular.

Observado	Si	No	
Normal	34	77	<b>111</b>
Adelantado	10	7	<b>17</b>
Irregular	9	6	<b>15</b>
	<b>53</b>	<b>90</b>	<b>143</b>

Teórico	Si	No
Normal	41,14	69,86
Adelantado	6,30	10,70
Irregular	5,56	9,44

**A41**

<b>Discrepancia</b>	8,80
<b>p-value</b>	0,0123



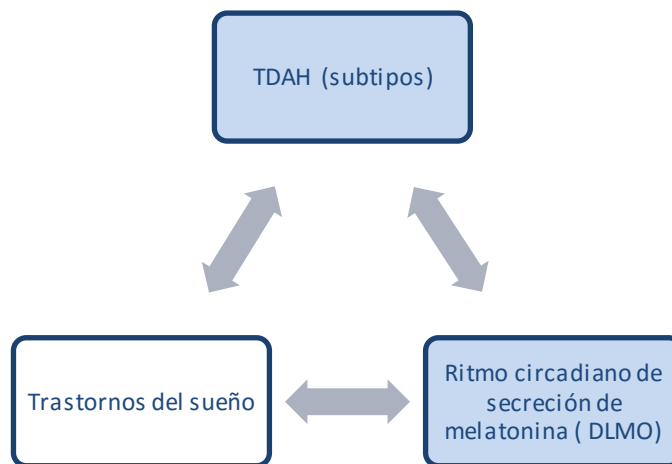
Para concluir se resumen los resultados en la TABLA 18:

DLMO alterado	TS en niños TDAH
---------------	------------------

<b>DLMO adelantado y DLMO irregular</b>	Insomnio. Despertares nocturnos. Retraso en el inicio del sueño. Latencia del sueño alargada. Cribado positivo para el trastorno respiratorio relacionado con el sueño.
<b>DLMO adelantado</b>	Somniloquia
<b>DLMO irregular</b>	Enuresis

TABLA 18: Relación de TS en niños TDAH con DLMO alterado.

#### 4.2.3. ESTUDIO DE LA RELACIÓN DEL TDAH CON EL DLMO



0	Sano	Inatento	Combinado	
<b>Normal</b>	47	24	40	<b>111</b>

<b>Adelantado</b>	3	10	4	<b>17</b>
<b>Irregular</b>	0	6	9	<b>15</b>
	<b>50</b>	<b>40</b>	<b>53</b>	<b>143</b>

<b>T</b>	<b>Sano</b>	<b>Inatento</b>	<b>Combinado</b>
<b>DLMO Normal</b>	38,81	31,05	41,14
<b>Adelantado</b>	5,94	4,76	6,30
<b>Irregular</b>	5,24	4,20	5,56

<b>d</b>	<b>Control Sano</b>	<b>TDAH Inatento</b>	<b>TDAH Combinado</b>
<b>Normal</b>	1,73	1,60	0,03
<b>Adelantado</b>	1,46	5,78	0,84
<b>Irregular</b>	5,24	0,78	2,13

<b>Discrepancia</b>	19,59
<b>p-value</b>	0,0006

Representación gráfica:

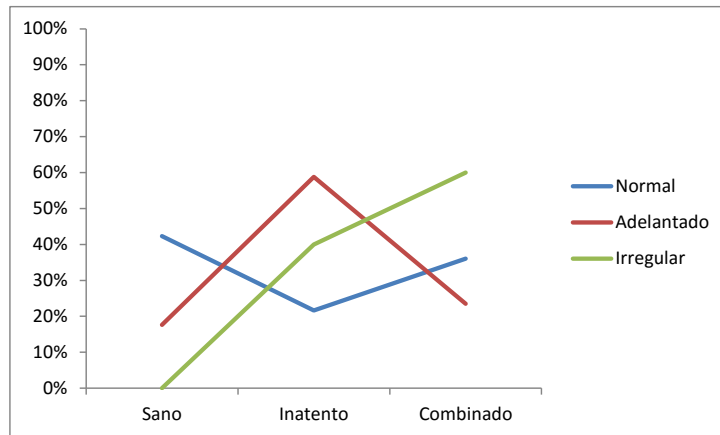
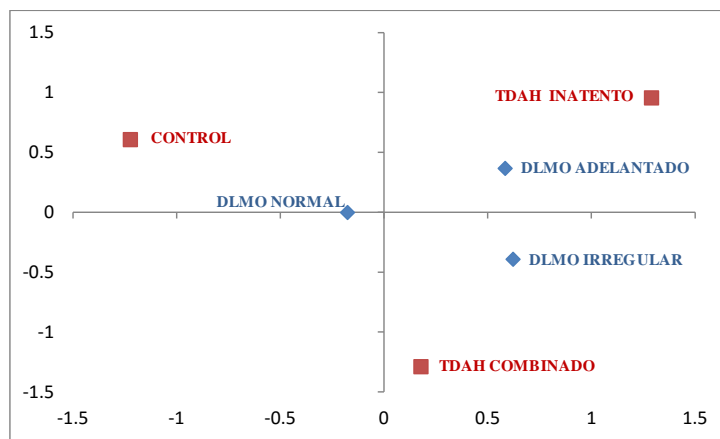


FIGURA 25: Gráfica del Análisis de los Componentes Principales:



**0                      Inatento                      Combinado**

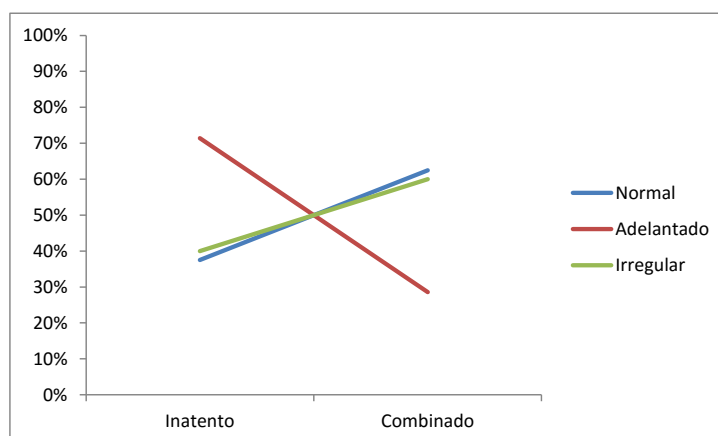


<b>Normal</b>	24	40	<b>64</b>
<b>Adelantado</b>	10	4	<b>14</b>
<b>Irregular</b>	6	9	<b>15</b>
	<b>40</b>	<b>53</b>	<b>93</b>

<b>T</b>	<b>Inatento</b>	<b>Combinado</b>
<b>Normal</b>	27,53	36,47
<b>Adelantado</b>	6,02	7,98
<b>Irregular</b>	6,45	8,55

<b>d</b>	<b>Inatento</b>	<b>Combinado</b>
<b>Normal</b>	0,45	0,34
<b>Adelantado</b>	2,63	1,98
<b>Irregular</b>	0,03	0,02

<b>Discrepancia</b>	5,46
<b>p-value</b>	0,0652



#### 4.2.4. ESTUDIO DEL VALOR DE LA REALIZACIÓN DEL DLMO EN EL DIAGNÓSTICO DEL TDAH.

	TDAH	CONTROLES	Total
DLMO alterado	34	1	35
DLMO normal	64	47	111
Total	98	48	146

Odds DLMO alterado = 34,00  
 Odds DLMO normal= 1,36  
 OR = 25,0 (p=0,0018)  
 IC<sub>5%</sub> (OR) = [3,3; 189,0]

Alteración DLMO como TEST para detectar TDAH:

Prevalencia enfermedad (TDAH): 6,48%
SENSIBILIDAD= 34,69%
ESPECIFICIDAD= 97,92%
VPP= 53,57%
VPN=95,58%

## **5. DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

El TDAH ha sido definido por el Manual Diagnóstico y Estadístico de trastornos mentales (DSM-IV-TR) como un patrón persistente de inatención y/o hiperactividad e impulsividad que es más frecuente y grave que el observado en individuos con un nivel de desarrollo comparable (American Psychiatric Association. 2000). Es un síndrome neurobiológico altamente heredable con un tipo de herencia poligénica compleja, donde la expresión de los síntomas cambia tras la exposición a determinados factores ambientales (Rodenhiser D 2006).

En nuestro estudio se utilizó el DSM-IV-TR. Hay que señalar que en 2013 fue actualizado al DSM-5 (American Psychiatric Association 2013), sin embargo los cambios en la actualización no afectan a nuestros resultados, solamente a nivel de nomenclatura, por lo que consideramos importante reseñarlos:

### *Cambios del DSM-5 con respecto al DSM-IV-TR*

- 1) Puede diagnosticarse cuando se presenta en adultos y adolescentes y deben de tener por lo menos 5 síntomas (en los niños siguen siendo por lo menos 6 síntomas).
- 2) Los subtipos del DSM-IV-TR ahora se les denomina “presentaciones clínicas”: Presentación clínica inatento, hiperactivo-impulsivo o combinada. Además, las “presentaciones clínicas” de la persona pueden variar en el transcurso de su vida.
- 3) Se clasifican en grado leve, moderado o severo. Esto se basa en el número de síntomas que la persona experimenta y lo que dificulta la vida cotidiana.
- 4) A la persona se le puede diagnosticar con el TDAH y el trastorno del espectro autista.

La prevalencia mundial del TDAH se estima en un 5,29% (Polanczyk G 2007) sin diferencias significativas entre Europa y Estados Unidos, con una prevalencia en niños del 6,48% (4,62-8,35) y en adolescentes del 2,74%(2,04-3,45).

Los niños con TDAH tienen alto riesgo de problemas sociales y personales, problemas de salud y altos costes en utilización de recursos de salud (Leibson CL 2001, Barkley R 2006). La asistencia de los niños con TDAH requiere una estrecha colaboración entre: pediatras de atención primaria, profesores, psicopedagogos, logopedas, neuropediatras, paidopsiquiatras y sobre todo de los padres de estos niños, que son quienes van descubriendo poco a poco dentro de la enigmática y a menudo desquiciante conducta de sus hijos, sus habilidades y sus discapacidades. Los estudios han puesto de manifiesto que los TS son más frecuentes en los niños TDAH comparándolos con controles, afectando tanto a la calidad de vida de sus padres/cuidadores como a la dinámica familiar (Konofal E 2010).

## 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.

**5.1.1. EDAD:** La muestra incluyó pacientes entre 6 y 11 años, la edad mínima fue de 6 años, momento en que pueden ser diagnosticados y la máxima de 11 años con el fin de evitar el sesgo de la adolescencia. Antes de su inclusión fueron valorados excluyendo a los niños con un desarrollo puberal con un Estadio > 1 en la Escala de Tanner. La edad media de los niños incluidos en la muestra fue de 8.5 años (8,9 años para los casos y 7,8 años para los controles).

**5.1.2. SEXO:** La muestra se compuso de un 65.7% de varones y de un 34.3% de mujeres. Entre los casos la muestra se distribuyó en un 74.5% de varones y un 25.5% de mujeres. Los controles se distribuyeron en un 47.9% de varones y un 52.1% de mujeres.

La distribución por sexo de la muestra no es homogénea, con un 65.7% de varones y un 34.3% de mujeres, al ser incluidos los casos de forma consecutiva desde la consulta de Neurología Pediátrica durante el período de tiempo de recogida de la muestra. Esto no invalida los resultados del estudio y se justifica por las características de la demanda.

Se observa que un 74.5% de los casos son varones frente a un 47.9% de controles; con un 25.5% de casos mujeres frente a un 52.1% de controles. Los resultados son similares a los recogidos en la literatura, con asociaciones significativas entre TDAH y sexo varón con proporciones que varían desde el 2.5/1 hasta 9/1; siendo cifras que varían enormemente en función de la población estudiada y del tratamiento estadístico utilizado (Pineda DA 2003, Castellanos FX 2002, Froehlich TE 2007, Barbaresi WJ 2002). La causa de que el sexo masculino presente mucho mayor riesgo de padecer el trastorno es incierta, los hombres parecen tener una predisposición genética encontrándonos ante un trastorno hereditario complejo, por otro lado los casos en niñas pueden estar infra diagnosticados debido a los rígidos criterios utilizados para el diagnóstico de TDAH, que no permiten diagnosticar formas clínicas con menor sintomatología (Teva Galán MD 2009).

**5.1.3. ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC):** A raíz de las investigaciones sobre la excesiva somnolencia diurna en adolescentes con obesidad se evidenció la asociación con los comportamientos TDAH, independientemente de los síntomas asociados de ansiedad y depresión (M. C. Cortese S 2007) y también con independencia de los TRS u otros TS (Cortese S 2008).

En los niños, el TDAH es un factor de riesgo para sobrepeso según varios estudios en los últimos años en la literatura. Fliers EA *et al.* (2013) en su estudio sobre población holandesa, evidenciaron que los niños/as con TDAH entre 10 y 12 años de edad son más propensos a tener sobrepeso que los controles, sin embargo durante la época de la adolescencia solamente persiste esta propensión a la obesidad en los varones, siendo en las niñas con TDAH la prevalencia del sobrepeso edad dependiente. Estiman un riesgo 4 veces mayor para la obesidad y relacionan tasas más altas de IMC con problemas del comportamiento y sociales, mientras que los TS, los problemas de coordinación motora y el uso de psicoestimulantes se relacionan con puntuaciones inferiores de IMC. Sin

embargo para otros autores (Lundahl A 2014) los TS pueden potenciar y mantener la relación entre TDAH y obesidad, ya que impactan biológica, psicológica y socialmente, aunque reconocen la necesidad de una mayor investigación para establecer el papel que tiene el sueño entre el vínculo obesidad y sintomatología de TDAH.

En el presente estudio el IMC medio de la muestra fue de 18.40 (la media del IMC de los casos fue de 18.06 y la media IMC de los controles de 18.58). No hemos encontrado diferencias significativas entre casos y controles en cuanto a peso, talla o IMC, probablemente relacionado con que la mayoría de los casos estaban recibiendo tratamiento farmacológico.

**5.1.4. COCIENTE INTELECTUAL:** Las medidas de cociente intelectual de los niños con TDAH son bastante variadas, pero tienden en general a ser más bajas. Sharp WS *et al.* (2003) tras estudiar a 10 pares de gemelos monocigóticos en los que uno de los hermanos tenía TDAH y el otro no, notificaron que el cociente intelectual medio de los gemelos TDAH era casi 3 puntos inferior a la de sus hermanos no afectados. Y en la misma línea la revisión del grupo de la Universidad de Copenhague de Jepsen JR *et al.* (2009) observaba que los niños y adolescentes con TDAH parecen obtener 9 puntos de cociente intelectual menos que sus compañeros sin TDAH y si se les reevalúa con tratamiento farmacológico se observa una ligera mejoría en los resultados, entre 2 y 7 puntos.

El cociente intelectual de los TDAH de nuestra muestra mostró una campana de Gauss, tal como se esperaba.

**5.1.5. SUBTIPOS DE TDAH:** Los casos se distribuyeron en un 55.10% de TDAH-C (85.18% varones y 14.81% mujeres) un 42.86% de TDAH-I (59.52% varones y 40.48% mujeres) y el 2.04% de TDAH-HI (100% varones).

Nuestros datos de prevalencia en cuanto a los subtipos coinciden con los resultados obtenidos por Cardó E *et al.* (2007) en la población de Mallorca, con un mayor predominio del subtipo combinado (60%) frente al inatento (33%) e Hiperactivo-Impulsivo (7%) y con los resultados de prevalencia en distintos países europeos (Setyawan J 2015).

Aunque se ha sugerido la una asociación significativa entre sexo femenino y subtipo de TDAH-inatento (Pineda DA 2003) en nuestro estudio al igual que refirieron Biederman J y Faraone SV en 2005 ponemos entredicho esta asociación, probablemente en los resultados contradictorios influirá tanto el tamaño de la muestra como la especialización de la consulta.

**5.1.6. COMORBILIDAD:** En nuestro medio (Teva Galán MD 2009) el trastorno de aprendizaje es el trastorno comórbido más frecuentemente asociado a los niños con TDAH (27.7%), seguido por el trastorno del lenguaje (11.8%) y el trastorno de conducta (7.9%). Que difiere de la literatura, donde el trastorno comórbido más frecuentemente asociado al TDAH es el Trastorno oposicional desafiante que sufren entre un 15 y un 60% de los niños con TDAH (Kadesjo B 2001) (Milich R

1987) (Rosello B 2004) (Brook U 2005), seguido del trastorno de conducta (25.7%) y de los trastornos de ansiedad.

Nuestra muestra comprendía niños con una media de edad de 8.5 años, siendo los trastornos psiquiátricos más prevalentes en la adolescencia (Busch B 2002), se decidió valorar el trastorno de conducta como comorbilidad tanto en casos como en controles. El 12% de los niños con TDAH presentó trastorno conductual y no encontramos comorbilidad asociada en los controles debido a que uno de los criterios exigidos para incluirlos en el estudio era que no tuvieran trastornos psiquiátricos asociados, y su nivel de aprendizaje fuera adecuado a la edad, sin precisar apoyo psicopedagógico.

## **5.2. ANALISIS DE LOS RESULTADOS DEL OBJETIVO PRIMARIO.**

*“Comparar el ritmo circadiano de secreción de Melatonina en niños TDAH (CASOS) con niños sanos (CONTROLES) con la determinación del marcador de fase circadiana (DLMO) en muestras de saliva, con el objetivo de establecer la utilidad de la determinación del DLMO en el diagnóstico del TDAH”.*

En la muestra de 146 niños (98 TDAH y 48 controles) se calculó el *Odds* o riesgo de tener un DLMO alterado y de tener un DLMO normal y con ello se determinó una *Odds ratio* de 25. Esto nos indica que entre los TDAH hay 25 veces más probabilidad de tener DLMO alterado que de tener un DLMO normal, con una relación significativa ( $p$  0,0018) y un IC<sub>5%</sub> (OR) = [3,3; 189,0].

Conociendo que la prevalencia del TDAH en la población infantil es del 6,48% (Polanczyk G 2007), se calculó que la determinación de un DLMO alterado como test para detectar TDAH tiene una Sensibilidad de un 34,69%, una Especificidad de un 97,92%, un Valor Predictivo Positivo de un 53,57% y Valor Predictivo Negativo de un 95,58%.

En base a estos resultados podemos concluir que la determinación del marcador de fase circadiana (DLMO) en el estudio de los niños con TDAH no puede considerarse como prueba de *screening* dada su baja sensibilidad para poder captar a todos los enfermos, pero sí como prueba confirmatoria del diagnóstico dada su alta especificidad para evitar falsos positivos.

El DLMO es otra prueba que demuestra la neurobiología de la problemática del TDAH en la que nos podemos apoyar en el diagnóstico, dado que actualmente no existe ningún marcador biológico diagnóstico. El DLMO en el diagnóstico del TDAH nos va a servir para detectar a los sanos correctamente diagnosticados, de gran utilidad en la práctica clínica actual, donde convencer a los padres de niños con dificultades de que su hijo no es un TDAH es mucho más difícil que darles este diagnóstico.



## 5.3. ANALISIS DE LOS RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS.

### 5.3.1. DETERMINAR LOS TS QUE SE ASOCIAN CON EL TDAH.

- **EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA (ExcSomn):** *En nuestro estudio la prevalencia de la Excesiva Somnolencia Diurna (ExcSomn) entre los TDAH fue del 20,4% y entre los controles del 4,2% con una p-value de 0,0100. Odds Ratio: 5,90. LA PROBABILIDAD DE EXCESIVA SOMNOLENCIA DIURNA ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 85,5%. Por tanto concluimos que la Excesiva Somnolencia Diurna tiene una asociación significativa con el TDAH.*

Nuestros resultados coinciden con la literatura en que los niños con TDAH tienen mayor somnolencia diurna (Golan N 2004, Cortese S 2006, Weiss MD 2010, Calhoun SL 2012, Wiebe S 2013, Gomes AA 2014, Hvolby A. 2015). Esto nos puede explicar también los efectos beneficiosos del tratamiento con medicamentos estimulantes en estos niños (Golan N 2004).

La ExcSomn de los TDAH se ha objetivado con la realización del MSLT midiéndose la diferencia con los controles. La PSG previa a la realización del MSLT evidencia que la macroestructura es similar en TDAH y en controles (Lecendreux M 2000, Prihodova I 2010, Akinci G 2015). Se encuentran diferencias significativas en función del subtipo, los que asocian más TS en general son los TDAH-C, pero los TDAH-I asocian una ExcSomn y mayores horas de sueño (LeBourgeois MK 2004, Willoughby MT 2008, Mayes SD 2009).

La ExcSomn en los TDAH se relaciona con el rendimiento escolar y predice significativamente los resultados académicos más allá de los síntomas del TDAH y de covariables como la inteligencia o el nivel de educación de los padres, tanto en escolares como en universitarios (Langberg JM 2013, Langberg JM 2014). Aunque los niños con TDAH tienen peor calidad de sueño y ExcSomn, estas 2 características del TDAH no están estrechamente relacionadas (LeBourgeois MK 2004). Muchas veces es difícil para los clínicos el diagnóstico diferencial entre la ExcSomn inducida por TS y la ExcSomn como comorbilidad en el TDAH. En este sentido deben de tenerse en cuenta la historia de la presentación de síntomas y recordar que el TDAH es un trastorno del neurodesarrollo (Bioulac S 2015). La inatención y la disfunción ejecutiva parecen ser atribuibles a los síntomas de TDAH, no a los TS (Schneider HE 2015).

En adultos con TDAH la ExcSomn también se objetiva en una proporción significativa, no siendo atribuible ni a la comorbilidad psiquiátrica ni a la farmacoterapia (Surman CB 2009, Yoon SY 2013). Su valoración es importante ya que implica un menor rendimiento laboral, en la conducción (Bioulac S 2015) o académicamente (Langberg JM 2014). Aproximadamente el 85% de los adultos TDAH manifiestan ExcSomn o pobre calidad del sueño y las interrelaciones entre la calidad del

sueño, somnolencia diurna y fatiga difieren entre subtipos de TDAH; TDAH-I tienen más pobreza del sueño y más cansancio que TDAH-C (Yoon SY 2013). En los adultos TDAH las puntuaciones de inatención se correlacionan con las de ExcSomn y existe posibilidad de confusión con hipersomnias de origen central (narcolepsia e hipersomnia idiopática) (Oosterloo M 2006).

- **TRASTORNO RESPIRATORIO RELACIONADO CON EL SUEÑO (TRS1):** *En nuestro estudio la prevalencia del TRS1 entre TDAH fue del 1,0% y entre los controles del 2,1% con una p-value de 0,6037. Odds Ratio: 0,48. En este caso el número de individuos con el trastorno es demasiado pequeño para extraer conclusiones.*
- **CRIBADO POSITIVO PARA TRASTORNO RESPIRATORIO RELACIONADO CON EL SUEÑO (TRS2):** *En nuestro estudio la prevalencia del TRS2 entre los TDAH fue del 54,1% y entre los controles del 4,2% con una p-value de <0,0001. Odds Ratio: 27,09. LA PROBABILIDAD DE CRIBADO POSITIVO PARA EL TRASTORNO RESPIRATORIO RELACIONADO CON EL SUEÑO ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 96,4%. Por tanto concluimos que el TRS2 se asocia al TDAH.*

En la literatura encontramos una asociación significativa entre los TRS y el TDAH (Bioulac S 2015, Hvolby A. 2015). La etiología más frecuente de los TRS es la obstrucción de la vía aérea superior (hipertrofia de adenoides, de amígdalas e hipoventilación nasal) (Passali D 2013) y se ha documentado ampliamente que la amigdaloadenoidectomía (realizada en niños con síntomas de TDAH con hipertrofia y con TRS) da lugar a una disminución significativa en la severidad de los síntomas del TDAH en cuanto a la atención y conducta (Amiri S 2015, Aksu H 2015).

En el estudio poblacional realizado por Gottlieb DJ *et al.* (2003) sobre una muestra de 3019 niños de 5 años de edad objetivaron que los TRS (ronquidos frecuentes, dificultad para respirar o respiración fuerte y ruidosa y SAOS) son prevalentes a esta edad y se asocian tanto con somnolencia diurna como a problemas de comportamiento sugestivos de TDAH. Chervin RD *et al.* (2002) también sobre una muestra basada en la comunidad de 866 niños entre 2 y 13.9 años, determinaron 16% de prevalencia del ronquido habitual y en un 13% un alto índice de hipoapnea. La inatención e hiperactividad se asociaba con el aumento de la somnolencia diurna y sobre todo en niños pequeños (<8 años) con los ronquidos.

Los niños con TDAH tienen mayores índices de apnea/hipoapnea en comparación con controles (Cortese S 2006, Hvolby A 2015) y asocian un aumento de la frecuencia del SAOS. También muestran significativamente ronquidos frecuentes (26.7%) (Rodopman Arman A 2011, Gomes AA 2014). El ronquido crónico puede ser una característica correlacionada en solo un subgrupo de la población de TDAH, posiblemente los más propensos son los TDAH-HI (LeBourgeois MK 2004). Los adolescentes TDAH también asocian mayor frecuencia de ronquido (Gau SS 2009).

- **BRUXISMO (A30):** *En nuestro estudio la prevalencia del bruxismo entre los TDAH fue del 28,6% y entre los controles del 16,7% con una p-value de 0,1169. Odds Ratio: 2,00. LA PROBABILIDAD DE BRUXISMO ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 66,6%. Por tanto concluimos*

*que el bruxismo no se asocia al TDAH.*

En la revisión de la literatura también se reportan una mayor prevalencia de bruxismo en los niños TDAH (Atmetlla G 2006, Bimstein E 2008, Gau SS 2009), siendo la incidencia mayor en los tratados farmacológicamente (Malki GA 2004), informándose de casos de aparición o exacerbación tanto con MTF (Mendhekar DN 2008, Gau SS 2009, Sivri RÇ 2015) como con Atomoxetina (Mendhekar D 2009, Yüce M 2013). Por otro lado, esta asociación solo es contundente con la variable hiperactividad (Herrera M 2006, Tomás Vila M 2008, Chiang HL 2010, Gomes AA 2014) lo que sugiere que los niños con bruxismo tienen un índice más alto de excitación y se asocia con una mayor incidencia de problemas de conducta (Ghanizadeh A 2008).

- **ENURESIS (A32):** *En nuestro estudio la prevalencia de enuresis entre los TDAH fue del 16,3% y entre los controles del 10,4% con una p-value de 0,3391. Odds Ratio: 1,68. LA PROBABILIDAD DE ENURESIS ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 62,6%. Por tanto concluimos que la enuresis no se asocia al TDAH.*

La enuresis es la parasomnia más común diagnosticada en la población pediátrica (Meltzer LJ 2010). Las parasomnias de la infancia se creen que son un desorden benigno debido a la inmadurez de algunos circuitos neuronales, las sinapsis y receptores. Se asocian con frecuencia a factores perinatales de riesgo y a trastornos del desarrollo y pueden considerarse como un trastorno de la maduración del sueño (Nevsimalova S 2013).

En su patogenia se interrelacionan tres factores: un desorden en el despertar del sueño, una capacidad vesical nocturna baja y una hiperactividad del detrusor con poliuria nocturna (Robson WL 2008). Se trata de un problema especialmente común con un apreciable impacto negativo en la salud emocional de un niño y el tratamiento exitoso implica intervenciones que simultáneamente mejoran estos factores.

Existe una alta comorbilidad demostrado en la literatura entre enuresis nocturna y varias disfunciones neuropsicológicas, con el TDAH (Aubert D 2010, Rodopman Arman A 2011, Van Herzeele C 2015), también se ha relacionado con la obesidad (Weintraub Y 2013).

Los niños con TDAH tiene mayores disfunciones urológicas, como el escape miccional y la urgencia durante el día y durante la noche la frecuencia (88%) y la enuresis (87%) (Kaye JD 2010), siendo los síntomas diurnos la queja más común. No todos los pacientes responden a la desmopresina o los sistemas de alarma (Hjälms K. 1999), por lo que hay que tener en cuenta en estos pacientes la disfunción de la vejiga (hiperactividad del detrusor) y tratarlos con relajantes del detrusor. Aproximadamente 39,7% de los niños Enuresis Primaria presenta síntomas de TDAH en las clínicas urológicas (Yang TK 2015).

Los TDAH van a ir asociando comorbilidades dependiendo de la edad (Taurines R 2010). La enuresis es una comorbilidad que suele coincidir en el tiempo cuando los síntomas de TDAH

alcanzan un nivel significativo. Hay estudios que reportan una mejoría de la enuresis al iniciar tratamiento del TDAH con el fármaco más utilizado, el MTF (Tomás Vila M 2010).

En el TDAH la enuresis ocurre en una tasa más alta de lo esperado, Elia *et al.* (2009) estimaron una tasa de prevalencia de enuresis en una cohorte de niños con TDAH del 16.9%, similar a la prevalencia de nuestro estudio de 16.3%, sin evidenciar diferencias en sexo, edad, nivel socioeconómico, coeficiente intelectual, tratamiento de la medicación o comorbilidades.

La enuresis se ha asociado en la literatura tanto a la inatención con poliuria nocturna asociada (Elia J 2009, Van Herzeele C 2015), como a la hiperactividad por la excesiva activación autonómica durante el sueño (definida como un aumento de la tasa de pulso de más de 20%) (Brockmann PE 2011) como a ambos (Tomás Vila M 2008).

- **SONAMBULISMO (A33):** *En nuestro estudio la prevalencia del sonambulismo entre los TDAH fue del 10,2% y entre los controles del 8,3% con una p-value de 0,7184. Odds Ratio: 1,25. LA PROBABILIDAD DE SONAMBULISMO ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 0,55%. Por tanto concluimos que el sonambulismo no se asocia al TDAH.*

La prevalencia del sonambulismo notificada por el grupo de Silvestri R *et al.* (2009) sobre una muestra de 55 niños con TDAH con registro de video-PSG fue del 47.6% notablemente superior a la prevalencia de nuestro estudio.

En un estudio multicéntrico realizado en varios hospitales españoles se encontraron diferencias significativas en cuanto a la disminución de TS como la enuresis, el sonambulismo y los despertares nocturnos al iniciar el tratamiento con MTF en los niños con TDAH (Tomás Vila M 2010).

- **SOMNILOQUIA (A34):** *En nuestro estudio la prevalencia de Somniloquia (A34) entre los TDAH fue del 75,5% y entre los controles del 35,4% con una p-value de <0,0001. Odds Ratio: 5,62. LA PROBABILIDAD DE SOMNILOQUIA ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 84,8%. Por tanto concluimos que la Somniloquia se asocia al TDAH.*

Los TS más frecuentes observados en la infancia son las parasomnias, que parece ser un signo de inmadurez del SNC. Se asocian con puntuaciones altas de ansiedad, hay agregación familiar y las variables sociodemográficas no parecen jugar un papel importante (Mazza M 2002, Petit D 2007, Lycett K 2015). Tienen poco impacto en la duración del sueño. Algunas parasomnias pueden ser extremadamente indeseables, mientras que otras como la somniloquia suelen ser de poco interés (Avidan AY 2009).

En los estudios de prevalencia de disomnias y parasomnias en la primera infancia marcan porcentajes del 36,3% a los 2 años y medio y disminuyen significativamente hasta 13% a los 6 años. La prevalencia global de cada parasomnia se sitúa en: 84,4% somniloquia, 45,6% bruxismo, 39,8% terrores nocturnos, 25,0% enuresis, 14,5% sonambulismo y 9,2% movimientos rítmicos (Petit D 2007).

Las parasomnias más frecuentes son la somnolencia, SPI y el bruxismo, siendo altamente prevalentes en la edad 13 años. La inquietud de piernas es más frecuente en las niñas, mientras que enuresis y somnolencia son más frecuentes en los niños (Laberge L 2000). Los terrores nocturnos, el sonambulismo y la somnolencia son parasomnias que se asocian con frecuencia y sin diferencia de género (Laberge L 2000, Nevés T 2001, Petit D 2007).

Coincidimos con la literatura en una mayor prevalencia de la somnolencia entre los niños TDAH (Tomás Vila M 2008, Gomes AA 2014, Barclay NL 2014), al igual que en otros niños con trastornos del neurodesarrollo, dificultades emocionales o conductuales. Dentro de los subgrupos de TDAH la somnolencia se asocia más con el TDAH Combinado (Chiang HL 2010).

- **PESADILLAS (A35):** *En nuestro estudio la prevalencia de Pesadillas (A35) entre los TDAH fue del 31,6 % y entre los controles del 10,4 % con una p-value de 0,0052. Odds Ratio: 3,98. LA PROBABILIDAD DE PESADILLAS ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 79,9%. Por tanto concluimos que las Pesadillas se asocian al TDAH.*

La prevalencia general de las pesadillas en los niños con enfermedades neurológicas se calcula entorno al 23.1% (Cohen R 2013). En nuestro estudio coincidimos con la literatura, los niños TDAH muestran significativamente más pesadillas comparando con controles (Hvolby A 2009, Schredl M 2010, Rodopman Arman A 2011, Gomes AA 2014).

Son más propensos a las pesadillas los niños con TDAH que asocian como comorbilidad un trastorno de ansiedad o un trastorno de conducta (Ivanenko A 2006). También se ha asociado con más frecuencia con el subtipo TDAH Combinado (Chiang HL 2010).

En adolescentes TDAH independientemente de la persistencia de los síntomas también son más frecuentes las pesadillas y aumenta su presencia cuando asocian alguna comorbilidad psiquiátrica (Gau SS 2009) , pero a diferencia de los niños en los adolescentes las pesadillas se asocian con el TDAH Inatento (Becker SP 2014).

- **TERRORES NOCTURNOS (A36):** *En nuestro estudio la prevalencia de los Terrores nocturnos (A36) entre los TDAH fue del 38,8 % y entre los controles del 14,6 % con una p-value de 0,0029. Odds Ratio: 3,71. LA PROBABILIDAD DE TERRORES NOCTURNOS ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 78,7%. Por tanto concluimos que los Terrores nocturnos se asocian al TDAH.*

La prevalencia de terrores nocturnos en niños TDAH registrada por video-PSG nocturna notificada por el grupo de Silvestri R *et al.* (2009) fue del 38% y coincide con la prevalencia de nuestra muestra que es del 38,8%.

En adolescentes TDAH independientemente de la persistencia de los síntomas también son más frecuentes los terrores nocturnos y aumenta su presencia cuando asocian alguna comorbilidad psiquiátrica (Gau SS 2009, Chiang HL 2010).

- **TRASTORNO DL MOVIMIENTO RÍTMICO (A43):** *En nuestro estudio la prevalencia del Trastorno del movimiento rítmico entre TDAH fue del 6,1% y entre los controles del 2,1% con una p-value de 0,2832. Odds Ratio: 3,07. En este caso el número de individuos con el trastorno es demasiado pequeño para extraer conclusiones.*

La asociación de TDAH con los Trastornos del movimiento rítmico es escasa en la literatura (Dyken ME 1997, Stepanova I 2005, Walters AS 2008, Nakatani M 2013). La prevalencia en la población general pediátrica es elevada en la época de lactante, hasta 59% y progresivamente disminuye hasta el 5% a los 5 años. Se ha observado que en niños con trastornos del neurodesarrollo pueden persistir más allá de los 5 años. Generalmente los episodios no provocan fragmentación ni interrupción del sueño.

Estos movimientos pueden ocurrir tanto en fase de adormecimiento o transición vigilia-sueño como en sueño REM y NREM. El procesamiento en imágenes de video de los movimientos del cuerpo durante el sueño junto con la duración del descanso nos permite obtener una tasa, que es superior en los niños TDAH respecto a controles y además se presenta significativamente durante el sueño REM (Nakatani M 2013).

- **INSOMNIO (Ins):** *En nuestro estudio la prevalencia de Insomnio (Ins) entre los TDAH fue del 33,7 % y entre los controles del 2,1 % con una p-value de <0,0001. Odds Ratio: 23,86. LA PROBABILIDAD DE INSOMNIO ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 95,9%. Por tanto concluimos que en Insomnio se asocia al TDAH.*

Un TS común en niños con TDAH es el insomnio según la literatura, y la primera línea de tratamiento debe ser la implementación de las intervenciones conductuales. En segundo lugar los tratamientos farmacológicos, en los que los ensayos controlados aleatorios apoyan el uso de melatonina para reducir la demora del inicio del sueño (Weiss MD 2010, Corkum P 2011, Cortese S 2013). Habitualmente el insomnio es transitorio, pero hay un grupo de niños TDAH con insomnio persistente que se ha relacionado con mayor severidad de los síntomas y con pobre salud mental del cuidador (Lycett K 2014).

El insomnio es un trastorno que en los niños TDAH se ha relacionado con el desarrollo posterior de síntomas psiquiátricos como los trastornos de conducta, el trastorno depresivo mayor y la fobia social (Steinsbekk S 2015).

Los medicamentos utilizados para los síntomas de TDAH o trastornos comorbidos (Weiss MD 2010, Schneider BN 2014) pueden ser también causa de insomnio secundario en estos niños, aunque su uso adecuado ha demostrado no causarlo (Dopheide JA 2009, Huang YS 2011).

TS como el insomnio, las alteraciones del ritmo circadiano, los TRS y la somnolencia diurna aumentan con la edad en los TDAH, mientras que la enuresis, el bruxismo y los terrores nocturnos disminuyen con la edad (Gau SS 2006). Así en los adolescentes con diagnóstico de TDAH en la niñez independientemente del TDAH persistente, son más propensos a tener insomnio y la presencia de

una comorbilidad psiquiátrica aumenta el riesgo (Gau SS 2009). Además la impulsividad se asocia positivamente con la severidad de insomnio de los adolescentes (Schmidt RE 2010). En los adultos TDAH el insomnio se asocia a la falta de atención, mientras que la impulsividad se asocia con la falta de sueño (Voinescu BI 2012).

- **IRREGULARIDAD EN EL HORARIO DE ACOSTARSE Y LEVANTARSE (Irr):** *En nuestro estudio la prevalencia de la Irregularidad en horario de acostarse (Irr) y levantarse entre TDAH fue del 26,5% y entre los controles del 62,5% con una p-value de <0,0001. Odds Ratio: 0,22. LA PROBABILIDAD DE IRREGULARIDAD EN HORARIO DE ACOSTARSE Y LEVANTARSE ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 0,18 %. Así para (Irr) se verifica que la asociación es de protección, es decir, la oportunidad de (Irr) es significativamente menor para los TDAH que para los controles.*

Intentamos buscar una explicación lógica ante este resultado que a priori puede sorprendernos. La encontramos en que los padres de los niños TDAH establecen más frecuentemente hábitos y rutinas, la educación de sus hijos se basa más en la automatización de conductas. Cuando las actividades se repiten día tras día, el niño entiende que hay una secuencia lógica y aprende a anticipar qué actividad viene después y a prepararse para llevarla a cabo.

El estudio se ha realizado sobre una muestra de niños ya diagnosticados de TDAH, con unos hábitos ya impuestos por la implicación de los padres. Por eso, antes del diagnóstico del TDAH no existen estos hábitos y los niños no poseen ese referente que les permite anticipar y es cuando surgen los conflictos tan típicos de estos niños.

La finalidad de la rutina en los TDAH es fundamental para su educación y para la convivencia a nivel familiar y este resultado nos indica que los padres de niños TDAH establecen más horarios que los controles. Cuando se valoran pacientes TDAH adultos sí se objetiva la irregularidad en los horarios, sin que pueda atribuirse a la comorbilidad psiquiátrica ni a la farmacoterapia que reciben (Surman CB 2009).

- **DESPERTARES NOCTURNOS (Desp):** *En nuestro estudio la prevalencia del Desp entre los TDAH fue del 42,9% y entre los controles del 14,6% con una p-value de 0,0007. Odds Ratio: 4,39. LA PROBABILIDAD DE DESPERTARES NOCTUROS ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 81,4%. Por tanto concluimos que los despertares nocturnos se asocian al TDAH.*

La prevalencia de los despertares nocturnos en población pediátrica entre 5 y 12 años analizada por Li L, et.al. en una muestra aleatoria de 20.505 niños chinos, fue del 9,8% (10.0% niños vs. 8.9% niñas) (Li L 2014). Al igual que en la literatura nuestros resultados coinciden en que el TDAH se asocia a despertares nocturnos (Gomes AA 2014, Hvolby A 2015, Maski KP 2015, Herman JH 2015). También los despertares nocturnos junto con el insomnio inicial son los TS más frecuentes en los adultos TDAH (Yoon SY 2013). Cuando subjetivamente se percibe un sueño inquieto en un niño con TDAH debe evaluarse especialmente el SPI y los MPE, en los despertares nocturnos deben valorarse los TRS, las disomnias y las parasomnias (Spruyt K 2011).

Comprender los mecanismos que regulan el equilibrio sueño-vigilia parece esencial para la comprensión del TDAH. La excesiva motricidad nocturna podría ser expresión del disfuncionamiento monoaminérgicos en estos niños. Los niños con sueño agitado tienen dificultades en el inicio del sueño y un umbral de excitación bajo durante la noche. Los mecanismos de los despertares (micro despertares, umbral de excitación bajo) del sueño todavía necesitan de más estudios para ser aclarado en los TDAH. Pero ocurren más frecuentemente en niños con síntomas severos de hiperactividad diurnos (Lecendreux M 2002).

En los últimos años, se han realizado muchas investigaciones sobre el papel del sueño en la consolidación de la memoria y en el aprendizaje. En los niños con TDAH las interrupciones de sueño son comunes, al igual que en otros niños con trastornos del neurodesarrollo. En estos grupos vulnerables podemos observar la relación directa entre el sueño y la memoria de funcionamiento con peor función neurocognitiva (Lee HK 2014, Maski KP 2015).

El mantenimiento del sueño nocturno que dependerá del número de despertares durante la noche y de su duración, va a contribuir en la eficiencia de nuestro sueño. También se ha relacionado la eficiencia del sueño baja en los TDAH con problemas de funcionamiento ejecutivo (Moreau V 2013) y con la impulsividad (Lee HK 2014).

Se asocian con el sueño interrumpido por despertares frecuentes el uso de medicamentos psicoestimulantes (Herman JH 2015, Hvolby A 2015), aunque 'paradójicamente' algunos pacientes con TDAH duermen mejor por aliviar sus síntomas (Hvolby A 2015) y los trastornos psiquiátricos comórbidos (Herman JH 2015, Lycett K 2015, Becker SP 2015). Incluso los despertares frecuentes pueden ser una evidencia inicial en la predicción de posteriores conductas externalizantes y síntomas de depresión en jóvenes con TDAH (Becker SP 2015). Los despertares nocturnos frecuentes se asocian con sueño de mala calidad y somnolencia diurna. El ambiente de sueño y la susceptibilidad familiar, los problemas de salud crónicos, una mala condición psicosocial y una deficiente higiene de sueño tienen un impacto importante y pueden ser parcialmente prevenidos mediante la promoción de la salud, la intervención psicológica y las rutinas de higiene de sueño (Li L 2014). Cuando se analizan las asociaciones entre la duración del sueño e hiperactividad a lo largo de la primera infancia, se ve que se asocian principalmente a una mala higiene del sueño (Touchette E 2009). Las pautas conductuales para mejorar el sueño en los niños TDAH, aunque estén tomando medicamentos psicoestimulantes, pueden mejorar los síntomas, el comportamiento, el funcionamiento diario y la memoria de trabajo, con beneficios más sostenidos cuando la intervención superior a los seis meses (Hiscock H 2015).

- **RESISTENCIA A ACOSTARSE (A42):** *En nuestro estudio la prevalencia de la Resistencia a acostarse (A42) entre los TDAH fue del 50,0 % y entre los controles del 16,7 % con una p-value de 0,0001. Odds Ratio: 5,00. LA PROBABILIDAD DE RESISTENCIA A ACOSTARSE ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 83,3%. Por tanto concluimos que la Resistencia a acostarse se asocia al TDAH.*

Entre los problemas más comunes del sueño de los niños TDAH según la literatura se incluye la resistencia a acostarse, con lo que coincidimos ampliamente en nuestro estudio (Gaultney JF 2005,



Cortese S 2006, Cortese S 2009, Hvolby A 2009, Weiss MD 2010, Gomes AA 2014, Herman JH 2015, Hvolby A 2015).

Sabemos que en general, en los niños con trastornos del neurodesarrollo tanto la resistencia a acostarse como el retraso en el inicio del sueño o la somnolencia diurna empeoran con la edad, afectando tanto a la calidad del sueño como a su rendimiento académico (Matsuoka M 2014).

La resistencia a acostarse se asocia más frecuentemente a los niños TDAH que presentan como comorbilidad un trastorno de ansiedad (Hansen BH 2011, Accardo JA 2012, Lycett K 2014). En cuanto a los subtipos, el TDAH Combinado es el que más lo asocia (Mayes SD 2009). La intervención conductual con la aplicación de rutinas diarias consistentes a la hora de acostarse, es efectiva en el tratamiento (Noble GS 2011, Vetrayan J 2013, Hiscock H 2015).

- **RETRASO EN EL INICIO DEL SUEÑO (A40):** *En nuestro estudio la prevalencia del Retraso en el inicio del sueño (A40) entre los TDAH fue del 51,0 % y entre los controles del 10,4 % con una p-value de <0,0001. Odds Ratio: 8,96. LA PROBABILIDAD DE RETRASO EN EL INICIO DEL SUEÑO ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 89,9%. Por tanto concluimos que el Retraso en el inicio del sueño se asocia al TDAH.*

El retraso en el inicio del sueño en los niños con TDAH también es ampliamente referido en la literatura al igual que en nuestro estudio (Konofal E 2010, Choi J 2010, Matsuoka M 2014, Gomes AA 2014, Schneider HE 2015).

La verdad es que los problemas en el inicio del sueño en los niños TDAH se relacionan con diversas etiologías y pueden requerir diferentes estrategias de intervención (Gruber R 2012). Se han asociado con problemas de comportamiento con internalización y externalización de comorbilidades y parece ser que los que internalizan tienen más problemas de ansiedad y los que externalizan de despertares nocturnos (Lycett K 2014, Lycett K 2015). También hay que tener en cuenta la tendencia circadiana de cada individuo, ya que al estudiar por PSG observamos un retardo en el inicio del sueño y una mayor latencia del sueño con más frecuencia en los niños con TDAH (Gruber R 2012). El impacto de la medicación estimulante también tiene que tenerse en cuenta, ya que puede provocar un retraso de fase y un aumento significativo de la actividad motora en el momento del inicio del sueño (Ironsides S 2010).

Se ha relacionado el retraso en el inicio del sueño tanto en niños como en adolescentes TDAH con los trastornos de ansiedad (Accardo JA 2012, Sivertsen B 2015, Lycett K 2015). Por otro lado analizando el retraso del sueño, no se evidencia interacción significativa entre la tendencia conductual y la tendencia circadiana en los niños TDAH (Gruber R 2012). Y analizando subtipos, son los TDAH Combinados los que asocian retraso en el inicio del sueño (Mayes SD 2009).

Puesto que las causas del retraso en el inicio del sueño en niños TDAH son multifactoriales debe de considerarse para su tratamiento estrategias de intervención conjuntas, como las intervenciones

conductuales y las farmacológicas, donde los ensayos controlados aleatorios recomiendan el uso de la melatonina (Owens JA 2000, Cortese S 2013).

- **LATENCIA DEL SUEÑO (A41):** *En nuestro estudio la prevalencia de Latencia del sueño (A41) entre los TDAH fue del 50,0 % y entre los controles del 10,4 % con una p-value de <0,0001. Odds Ratio: 8,60. LA PROBABILIDAD DE LATENCIA DEL SUEÑO RETRASADA ENTRE LOS NIÑOS TDAH ES DEL 89,5%. Por tanto concluimos que la Latencia del sueño retrasada se asocia al TDAH.*

La latencia del sueño alargada, es decir, cuando se tarda más de 30 minutos en dormir, también se asocia a los niños con TDAH según la literatura con mediciones objetivas con PSG (Cortese S 2006, Cortese S 2009, Hvolby A 2009, Weiss MD 2010, Lee HK 2014, Gomes AA 2014, Hvolby A 2015). Los adultos con TDAH también siguen presentando una latencia alargada del sueño (Surman CB 2009). Entre los síntomas del TDAH, la hiperactividad se asocia significativamente con latencia de sueño alargada (Becker SP 2014), por tanto cuando hablamos de subtipos, son los TDAH Combinado los que asocian mayores latencias (Mayes SD 2009) . También la presencia de comorbilidades en los niños TDAH se asocia con mayor latencia del sueño (Accardo JA 2012). Las intervenciones conductuales son efectivas tanto en la resistencia para irse a la cama en estos niños, como para acortar la latencia en el inicio del sueño (Vetrayan J 2013, Hiscock H 2015).

### **5.3.2. ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE TS Y LAS ALTERACIONES EN EL RITMO CIRCADIANO DE SECRECIÓN DE LA MELATONINA (DMLO) EN LOS NIÑOS CON TDAH.**

Se determinó el inicio de la secreción de melatonina bajo condiciones de luz tenue o DMLO en la muestra de 146 niños entre 6 y 11 años, puesto que es el marcador más fiable de la posición de la fase circadiana del individuo según la literatura (Lewy AJ 1996, Pandi-Perumal SR 2007, Rahman SA 2009, Lewy AJ 2007, Conroy DA 2012, Sletten TL 2015). Y porque a diferencia de otros ritmos, el ritmo circadiano de la melatonina solamente puede verse enmascarado por la luz brillante, sin afectarse por el sueño o la actividad (Lewy AJ 1989, Lewy AJ 1996, Eastman CI 2000, Zele AJ 2011, Papaioannou I 2012, Zhu Y 2013). Además los diarios de sueño o la PSG no predicen confiablemente el DLMO o sincronización circadiana (Keijzer H 2011, Keijzer H 2014).

El cálculo del DLMO se realizó a partir de 5 muestras de saliva recogidas a nivel domiciliario bajo condiciones de luz tenue. La melatonina puede determinarse en saliva, en plasma o en la orina por la excreción de su metabolito activo (*6-sulphatoxymelatonin*). En nuestro estudio se midió la melatonina salival, cuya concentración de DLMO se ha definido en 4pg/ml (que corresponden con 10pg/ml en suero) (Nagtegaal E 1998). Los niveles de melatonina endógena pueden ser medidos con fiabilidad en la saliva recogida en el domicilio del paciente (Lewy AJ 2006, Keijzer H 2014) y no

se encuentran diferencias significativas en la literatura en cuanto a la recolección de las muestras de saliva en casa o en el laboratorio (Pullman RE 2012, Burgess HJ 2015).

Existe una variabilidad interindividual importante en el reloj circadiano humano, entre la sincronización del ritmo de melatonina endógena y el ciclo sueño-vigilia (Sletten TL 2010). Por esto la recogida de las muestras se realizó de forma homogénea durante el mes de octubre y durante la semana, con tiempos de sueño fijo y no *ad libitum*, aunque los estudios no difieren en las evaluaciones realizadas durante la semana y los fines de semana (Burgess HJ 2005, Wyatt JK 2006) y la fase DLMO puede estimarse usando patrones de sueño-vigilia auto elegido durante el año escolar o en vacaciones de verano en niños y adolescentes (Crowley SJ 2006). Además todos los niños de la muestra cumplían con la premisa de estar en un estadio de maduración sexual de Tanner  $\leq 1$ , ya que con la maduración sexual existe un cambio en la regulación sueño-vigilia (que podría ser un factor de confusión) en el que se va retrasando progresivamente el DLMO, así desde el estadio Tanner 1 a 5 existe un retraso aproximado de 1 hora (Taylor DJ 2005).

Presentaron un DLMO alterado el 33,67% de los TDAH (33 de los 98 TDAH) frente al 4,17% de los controles (2 de los 48 controles). La distribución por edades fue homogénea. En base a estos resultados podemos concluir que los trastornos primarios del ritmo circadiano del sueño son más frecuentes en los niños TDAH con respecto a controles.

Al determinar la posición de fase circadiana de los 146 niños de la muestra, en el 76,03% fue normal frente al 23,97% en que la posición de fase circadiana estaba alterada. Entre los DLMO alterados el más frecuente hallado fue el DLMO adelantado (48,57%), seguido del DLMO irregular (42,86%) y por último el DLMO retrasado (8,57%). Datos que superan a la prevalencia en la población general que según la literatura se estiman en un 0,2-10% para el trastorno de fase retrasada con predominio en adolescentes, en un 1% para el trastorno de fase adelantada con predominio en adultos y ancianos y sobre la prevalencia del ritmo irregular sueño-vigilia no hay datos concretos, aunque se observa con mayor frecuencia en pacientes con daño neurológico, tanto en adultos mayores con demencia como en niños con discapacidad intelectual (Morgenthaler TI 2007, Zee PC 2013).

Aunque se desconoce el papel regulador de la melatonina, Micic G *et al.* (2015) relacionan perfiles anormales con trastornos psiquiátricos y neurológicos (p. ej., depresión mayor, trastorno obsesivo compulsivo, enfermedad de Parkinson).

Los trastornos del ritmo circadiano del sueño en los niños con TDAH han sido poco estudiados, de hecho solamente se encuentra un estudio en la literatura con la determinación del DMLO en niños con TDAH y es el realizado por el grupo neerlandés de Van der Heijden KB *et al.* (2005). Determinaron el DMLO en una muestra de 87 niños TDAH entre 6 y 12 años. Dividieron la muestra en dos grupos, los que asociaban insomnio de inicio crónico y los que no, con la finalidad de investigar si el insomnio de inicio crónico en los niños TDAH es un trastorno del ritmo circadiano.

Concluyeron que los niños con TDAH e insomnio de inicio crónico presentan un retraso en el DMLO y una fase retardada del sueño. Con posterioridad y en base a este estudio previo otro grupo neerlandés estudió el DMLO en adultos con TDAH (Van Veen MM 2010). Valoraron 40 adultos con TDAH (31 con Insomnio de inicio crónico y 9 sin insomnio) y con controles sanos. También determinaron un inicio retrasado del DMLO en los TDAH con insomnio de inicio crónico comparado con los TDAH sin insomnio y controles.

En nuestro estudio tras la determinación del DMLO hubo que desestimar el grupo DMLO retrasado, puesto que era un grupo pequeño de solo 3 pacientes, con lo que no era posible sacar conclusiones. Así se construyó el contraste chi-2 de independencia para DLMO alterado (adelantado e irregular) en una muestra de 143 niños para cada uno de los TS, con lo que se sacaron las siguientes conclusiones:

**TS sin relación significativa con DMLO alterado:** Una condición de aplicabilidad del test chi-2 de independencia es que los 6 valores teóricos deben ser mayores o iguales a 5 y esto se incumple en los siguientes TS.

- Excesiva somnolencia diurna (ExcSomn) (p-value 0,5789).
- Trastorno respiratorio relacionado con el sueño (TRS1) (p-value 0,8649).
- Bruxismo (A30) (p-value 0,5866).
- Sonambulismo (A33) (p-value 0,7443).
- Pesadillas (A35) (p-value 0,4822).
- Terrores nocturnos (A36) (p-value 0,9695).
- Trastorno del movimiento rítmico (A43) (p-value 0,5951).
- Irregularidad en horario de acostarse y levantarse (Irr) (p-value 0,5138).
- Resistencia a acostarse (A42) (p-value 0,4209)

**TS con relación próxima a la significatividad con DMLO alterado:**

- Para Cribado positivo para el trastorno respiratorio relacionado con el sueño (TRS2) el p-value es 0,0795, con lo que estamos próximos a la significatividad. Se relaciona tanto con DLMO adelantado como con DLMO irregular y la relación es similar.

**TS con relación que se acepta como significativa con DMLO alterado:** pese a obtener una relación significativa con DLMO, se incumple la condición de tener los seis valores teóricos mayores que 5, aunque en los tres casos el p-value es lo suficientemente pequeño como para aceptar la significatividad de la relación.

- Enuresis (A32) (p-value 0.0138). Se relaciona con DLMO Irregular.
- Somniloquia (A34) (p-value 0.0178). Se relaciona con DLMO adelantado.
- Insomnio (Ins) (p-value 0,0014). Se relaciona tanto con DLMO adelantado como DLMO irregular y la relación es similar.

### **TS con relación significativa con DMLO alterado:**

- Despertares nocturnos (Desp) (p-value 0,0001). Se relaciona tanto con DLMO adelantado como irregular. La relación es mayor para el DMLO adelantado que para el DLMO irregular.
- Retraso en el inicio del sueño (A40) (p-value 0,0166). Se relaciona tanto con DLMO adelantado como con DLMO irregular y la relación es similar.
- Latencia del sueño (A41) (p-value 0,0123). Se relaciona tanto con DLMO adelantado como con DLMO irregular y la relación es similar.

Para concluir, decir que estos resultados no pueden ser contrastados con la literatura, ya que no existen trabajos previos similares sobre los TS en niños TDAH con DLMO alterado.

### **5.3.3. ESTUDIO DE LA RELACIÓN DE LOS SUBTIPOS DE TDAH CON LAS ALTERACIONES DEL RITMO CIRCADIANO DE SECRECIÓN DE MELATONINA (DLMO).**

Para esta relación del total de la muestra 146 niños se excluyeron los sujetos con DLMO retrasado (3 pacientes con TDAH, dos eran TDAH-I y uno TDAH-C) y el subtipo TDAH-HI (2 pacientes, los dos tenían DLMO adelantado) por ser un grupos infrecuentes y que sólo podrían suponer un factor de confusión en nuestros cálculos. Por tanto, para el estudio de la relación entre los subtipos de TDAH con el DLMO se contó con una muestra de 141 niños (48 controles sanos, 40 TDAH-I y 53 TDAH-C).

<b>0</b>	<b>Sano</b>	<b>Inatento</b>	<b>Combinado</b>	
<b>Normal</b>	47	24	40	<b>111</b>
<b>Adelantado</b>	1	10	4	<b>15</b>
<b>Irregular</b>	0	6	9	<b>15</b>
	<b>48</b>	<b>40</b>	<b>53</b>	<b>141</b>

- Entre los 50 controles se determinaron 47 DLMO normales y 3 DLMO alterados (3/3 DLMO adelantado).
- Entre los 40 niños TDAH-I se determinaron 24 DLMO normales y 16 DLMO alterados (10/16 DLMO adelantado y 6/16 DLMO irregular).
- Entre los 53 niños TDAH-C se determinaron 40 DLMO normales frente a 13 DLMO alterados (4/13 DLMO adelantado y 9/13 DLMO irregular).

Así tras el cálculo de la discrepancia entre lo observado y lo teórico entre controles y TDAH obtuvimos una p-value significativa de 0,0006, con lo que podemos afirmar:

- Controles se asocian con DLMO normal
- TDAH-I se asocia con DLMO adelantado.
- TDAH-C se asocia con DLMO irregular.

Para confirmar nuestros datos, además se aplicó el Modelo Estadístico de Análisis de Componente Principales (ACP), técnica estadística de síntesis de la información, o reducción de la dimensión (número de variables). Ya que teníamos un banco de datos con muchas variables, nuestro objetivo fue reducirlas a un menor número perdiendo la menor cantidad de información posible.

Fueron seleccionados unos componentes principales o factores (*1º componente principal*: Sano, TDAH-C y TDAH-I y *2º componente principal*: DLMO normal, DLMO adelantado y DLMO irregular) que serán una combinación lineal de las variables originales, y además serán independientes entre sí. Así se representaron en forma de matriz, donde cada elemento de ésta representa los coeficientes factoriales de las variables (las correlaciones entre las variables y los componentes principales en cada uno de los sujetos de la muestra).

Para el análisis de los componentes principales o factores, estos deben de cumplir las siguientes características, que son difíciles de conseguir, pero que se cumplieron en nuestra muestra:

- Los coeficientes factoriales deben ser próximos a 1.
- Una variable debe tener coeficientes elevados sólo con un factor.
- No deben existir factores con coeficientes similares.

Esto es porque este análisis solo tiene sentido si existen altas correlaciones entre las variables, ya que esto es indicativo de que existe información redundante y, por tanto, pocos factores explicarán gran parte de la variabilidad total.

A continuación exponemos de nuevo la Gráfica del Análisis de los Componentes Principales para su mayor comprensión en este apartado de resultados (FIGURA 25).

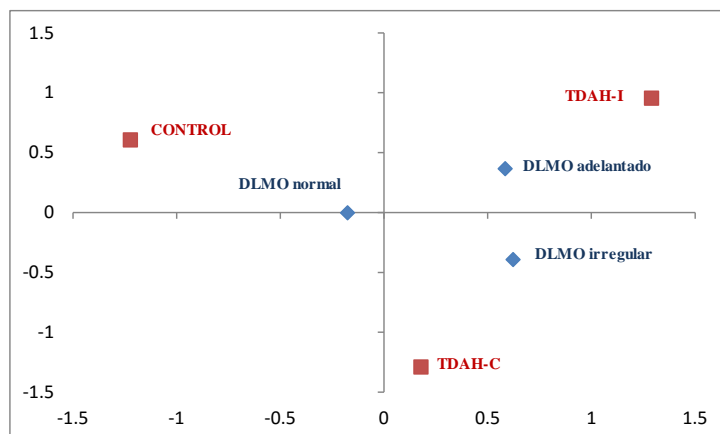


FIGURA 25: Gráfica del Análisis de los Componentes Principales

Tras el cálculo de la discrepancia entre lo observado y lo teórico entre los diferentes subtipos de TDAH tenemos una *p-value* de 0,0652, con lo que concluimos:

- **El perfil de secreción DLMO del TDAH-I es:** en primer lugar NORMAL, en segundo lugar ADELANTADO y en tercer lugar IRREGULAR.
- **El perfil de secreción DLMO del TDAH-C es:** en primer lugar NORMAL, en segundo lugar IRREGULAR u en tercer lugar ADELANTADO.

Estos resultados no pueden ser comparados con la literatura ya que anteriormente no se ha realizado ningún estudio similar en niños que compare los DLMO entre los distintos subtipos de TDAH.

Hay que volver de nuevo al único estudio donde se valora el DLMO en niños con TDAH realizado por el grupo de Van der Heijden KB *et al.* (2005), quienes valoraron 87 niños TDAH entre 6 y 12 años divididos en dos grupos, los que tenían insomnio de inicio crónico y los que no. Determinaron el de DLMO en saliva y comprobaron que los niños con TDAH e insomnio crónico de inicio muestran una fase retrasada del sueño y un DLMO retrasado con respecto a los niños TDAH sin insomnio. En nuestra opinión el sesgo en la selección de la muestra de niños TDAH en este estudio (seleccionar niños con TDAH e insomnio crónico de inicio) puede favorecer más el hallazgo de DLMO retrasado. Nuestra muestra de 146 niños fue aleatoria, tanto para la selección de los 98 casos de TDAH como para los 48 controles. Después de la determinación del DLMO de todos los niños de la muestra, solo 3 presentaron un DLMO retrasado y tuvieron que ser excluidos, puesto que esta escasa incidencia no nos permitía extraer conclusiones significativas.

Presentaron insomnio 33 de los 143 niños de la muestra (tras excluir los 3 niños con DLMO adelantado; dos casos y un control). La prevalencia de insomnio entre los TDAH fue del 33,7% y entre los controles del 2,1%, con una *p-value* de <0,0001 y una *Odds Ratio*: 23,86, con lo que

concluimos que el insomnio se asocia al TDAH, siendo la probabilidad de insomnio entre los niños TDAH del 95,9% relacionándose con DLMO alterado (tanto adelantado con irregular).

La literatura refleja que los pacientes con DLMO adelantado son los más propensos a los lapsos atencionales a la mañana siguiente de una privación de sueño (Sletten TL 2015). También se ha objetivado en los pacientes con privación de sueño (insomnio) un funcionamiento cognitivo bajo en la zona de mantenimiento de la vigilia (ventana de 3 horas de propensión al sueño, que ocurre antes de la secreción de la melatonina) (Shekleton JA 2013). La restricción del sueño se asocia con el decremento en el rendimiento neuroconductual y el estado de alerta durante el día, aunque existen grandes diferencias interindividuales. Parece ser que la fase del sistema circadiano del individuo es una variable importante para predecir el grado de rendimiento atencional durante el día.

La desregulación circadiana actualmente es diagnosticada basándose en las interrupciones del ciclo sueño-vigilia, en lugar de examinar las alteraciones subyacentes de reloj biológico con el marcador de fase (DLMO). Existen muchas posibles causas de los trastornos de la regulación circadiana de sueño-vigilia según la literatura:

1. En los ancianos se ha visto que el retraso de fase que les genera el insomnio, se produce no por el nivel absoluto de melatonina endógena sino por alteración en su secreción (Olbrich D 2011).
2. En los TCE la reducción del sueño es atribuido a los efectos mecánicos del daño cerebral (respuesta neuronal a la lesión cerebral traumática) y alteración circadiana por alteración en la síntesis de melatonina (Steele DL 2005, Shekleton JA 2010).
3. En las mujeres con desregulación vascular primaria se correlaciona el retraso de fase con la alteración en la temperatura central (Gompper B 2010). En el postparto los cambios en los patrones pueden modificar la fase circadiana y hay datos que correlacionan los cambios entre el DLMO e inicio del sueño con los síntomas depresivos (Sharkey KM 2013). Así como en la menopausia se ha correlacionado DLMO retrasado con la depresión atípica con aumento del apetito, aumento del IMC e hipersomnía (Meliska CJ 2011).
4. En adolescentes es común el síndrome de fase retardada del sueño, reduciendo el tiempo total de sueño ya que deben despertar temprano por los horarios escolares, lo cual afectará en términos de asistencia a la escuela y de funcionamiento durante el día (Figueiro MG 2010, Saxvig IW 2014).
5. En el síndrome de fatiga crónica, en los trastornos del estado del ánimo y la depresión el retraso de fase es predominante (van Heukelom RO 2006, Lewy AJ 2009). El síndrome de fase de sueño retrasada surge de la desincronización del reloj biológico (Micic G 2015) y supone el 10% de los pacientes con insomnio crónico (Rahman SA 2009).



6. Las medicaciones también pueden alterar la fase circadiana al influir en la secreción de melatonina, algunas tendrán efecto cronobiótico como se ha comprobado en el caso de la medicación dopaminérgica usada en el síndrome de piernas inquietas (García-Borreguero D 2004).

Hoy en día sabemos que la fragmentación del sueño no influye en la secreción de melatonina, esto se ha visto porque la fase circadiana calculada con el DLMO no difiere en pacientes con SAOS y sujetos sanos (Papaioannou I 2012), pero la privación parcial de sueño cada vez más común en la sociedad moderna produce cambios en la fase circadiana (Burgess HJ 2010). La administración exógena de melatonina tiene efectos cronobióticos (desplazamiento de fase) (van der Heijden KB 2005, Smith MR 2005, Lewy AJ 2007, Paul MA 2010), aunque también se han visto efectos sobre el comportamiento en las personas con discapacidad intelectual e insomnio crónico, probablemente por mejorar el mantenimiento del sueño y la ritmicidad circadiana de la melatonina (Braam W 2010).

En este punto, conocemos actualmente que los ritmos circadianos humanos son regulados por la interacción entre los genes y estímulos ambientales (Zhu Y 2013), cabe preguntarnos porqué los TDAH asocian con mayor frecuencia disregulación de su ritmo circadiano y que significado tienen nuestros hallazgos. La inatención se ha asociado con nuestros resultados a la fase adelantada del DLMO y podemos afirmar con la experiencia clínica que los TDAH- I suelen irse a la cama temprano y no refieren trastornos del sueño en general, en cambio en los TDAH- C es más frecuente el hallazgo de un DMLO irregular y clínicamente son los que asocian más quejas de sueño. ¿Puede la disregulación del ritmo circadiano ser un signo de inmadurez del SNC o es un marcador de trastorno del neurodesarrollo? Quizás hacen falta más estudios para aclarar el tema.

Lo que es crucial para un tratamiento óptimo de los trastornos del ritmo circadiano conocer la sincronización circadiana individual medida con DLMO para asegurar la administración óptima de luz o melatonina y producir los cambios deseados en la fase circadiana (Sletten TL 2010). Para proporcionar un retraso de fase correctiva, debe programarse la exposición a la luz en la noche y la melatonina debe ser administrada en la mañana y para proporcionar un avance de fase correctiva, la exposición a la luz debe programarse en la mañana y la melatonina debe ser administrada en la tarde (Nagtegaal JE 1998, Burgess HJ 2005, Lewy AJ 2006, Lewy AJ. 2007, Lewy AJ 2009, Burke TM 2013, Keijzer H 2014). El tratamiento combinado de luz y de melatonina es el que tiene mayores resultados (Paul MA 2011, Burke TM 2013). La capacidad para combinar señales de tiempo circadiano tiene implicaciones importantes para la comprensión de los principios fisiológicos fundamentales del sistema circadiano humano. El cumplimiento de horarios fijos también tiene implicaciones (Sharkey KM 2011). Recientemente se han elaborado una Guía práctica con recomendaciones para el tratamiento de los Trastornos del ritmo circadiano del sueño de la Academia Americana de Medicina del Sueño (Auger RR 2015).

En los tratamientos con luz para sincronizar el reloj circadiano se ha visto que es más eficaz un periodo más largo de exposición a la luz de intensidad moderada que un periodo más corto de alta intensidad (Dewan K 2011). El momento óptimo de exposición a la luz para producir adelantos de fase es entre las 6:00 y 8:00 h y para los retrasos entre las 2:00 y 3:00h en sujetos con un ciclo de sueño regular (23:00 a 7:00) (Paul MA 2009). Incluso dosis especiales de luz a través de los párpados cerrados pueden suprimir la melatonina y retrasar el DLMO (Figueiro MG 2012). Recordar que la farmacocinética de la melatonina en los niños difiere de los adultos, no se ha encontrado relación dosis-respuesta con el inicio del sueño o con DLMO y la dosis de melatonina se encuentra dentro de un rango de 0.05-0.15 mg/kg (van Geijlswijk IM 2010). En niños entre 6 y 12 años con insomnio de inicio crónico es efectiva una dosis de 0,05 mg/kg dado por lo menos 1 a 2 h antes DLMO o antes de la hora deseada de irse a la cama.

## **6. CONCLUSIONES**



## 6. CONCLUSIONES.

1. La base neurobiológica de la inestabilidad vigilia-sueño en los niños con TDAH, se relaciona con una alteración en el ritmo circadiano de secreción de la melatonina.
2. La determinación del DLMO en el estudio del TDAH no puede considerarse como prueba de *screening* dada su baja sensibilidad para poder captar a todos los enfermos, pero si como prueba confirmatoria del diagnóstico dada su alta especificidad para evitar falsos positivos.
3. Se han encontrado una asociación significativa entre el TDAH y los siguientes TS: Excesiva somnolencia diurna (p-value 0,0100), Cribado positivo para el TRS (p-value <0,0001) , Somniloquia (p-value <0,0001), Pesadillas (p-value 0,0052), Terrores nocturnos (p-value 0,0029), Insomnio (p-value <0,0001), Despertares nocturnos (p-value 0,0007), Resistencia a acostarse (p-value 0,0001), Retraso en el inicio del sueño (p-value <0,0001) y Latencia del sueño alargada (p-value <0,0001).
4. No se asocian al TDAH al siguientes TS: Bruxismo (p-value 0,1169), Enuresis (p-value 0,3391) y Sonambulismo (p-value 0,7184).
5. No se han podido extraer conclusiones de la asociación del TDAH y los siguientes TS: Trastorno respiratorio relacionado con el sueño y Trastorno del movimiento rítmico, ya que el número de individuos con estos TS era demasiado pequeño para extraer consecuencias.
6. Con el Modelo de regresión logística multivariable (asociando los TS de forma conjunta con el TDAH) solo se ha encontrado asociación significativa del TDAH con presentar Retraso en el inicio del sueño. Así se estima que el riesgo de padecer TDAH en los pacientes con Retraso en el inicio del sueño es del 82.95%.
7. Presentar irregularidad en el horario de acostarse y levantarse es menor para los TDAH que para los controles, que se explica por las normas/horarios que establecen los padres de los niños con TDAH.
8. Se ha encontrado una asociación significativa entre los siguientes TS y DMLO alterado: Insomnio (p-value 0,0014), Despertares nocturnos (p-value 0,0001), Retraso en el inicio del sueño (p-value 0,0166), Latencia del sueño retrasada (p-value 0,0123), Cribado positivo para el trastorno respiratorio relacionado con el sueño (p-value 0,0795), Somniloquia (p-value 0,0178) y Enuresis (p-value 0,0138).

9. TS que se asocian tanto a DMLO adelantado como DMLO irregular: Insomnio (p-value 0,0014), Despertares nocturnos (p-value 0,0001) (la asociación es > con DMLO adelantado), Retraso en el inicio del sueño (p-value 0,0166), Latencia del sueño alargada (p-value 0,0123) y Cribado positivo para el trastorno respiratorio relacionado con el sueño (p-value 0,0795).
10. TS que se asocia solamente a DMLO adelantado: Somniloquia (p-value 0,0178).
11. TS que se asocia solamente a DMLO irregular: Enuresis (p-value 0,0138).
12. Se ha encontrado una relación significativa entre los distintos subtipos de TDAH con las alteraciones del ritmo circadiano de secreción de melatonina determinadas por el DLMO (p-value 0,0006).
  - relación significativa entre el TDAH SUBTIPO INATENTO con la secreción ADELANTADA de melatonina (DMLO adelantado).
  - relación significativa entre el TDAH SUBTIPO COMBINADO con la secreción IRREGULAR de melatonina (DMLO irregular).

# **7. ANEXOS**





# 7. ANEXOS

## 7.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO



### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Estudio:** *“Ritmo circadiano de secreción de Melatonina en niños con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad”.*

Yo..... DNI.....  
como padre/madre/tutor/representante legal de.....  
he leído la hoja de información que se me han entregado y he podido hacer cuantas preguntas sobre el estudio he creído conveniente.

Comprendo que la participación de mi representado/a es voluntaria y que la autorización puede ser revocada en cualquier momento sin tener que dar explicaciones al respecto.

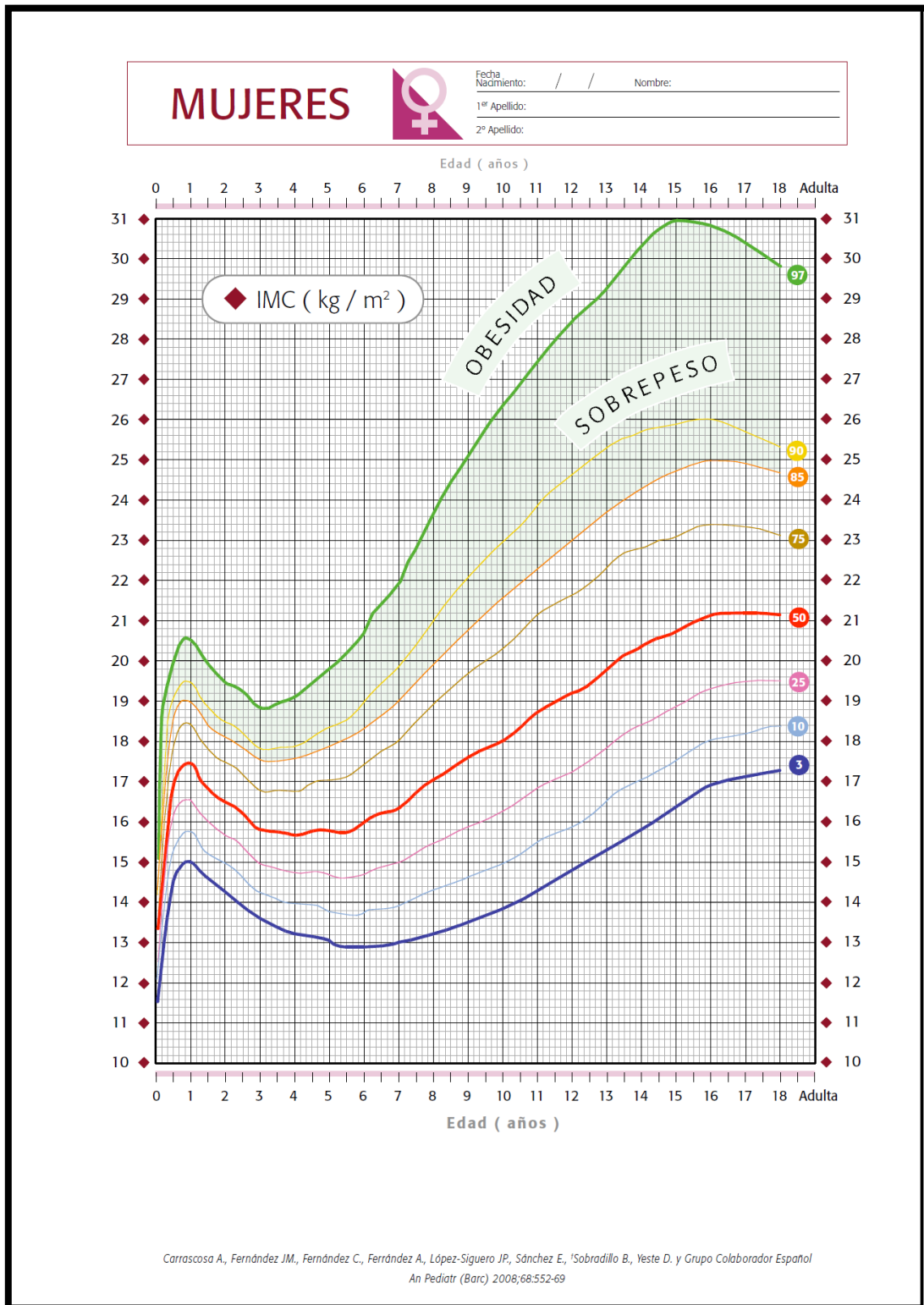
Presto libremente mi conformidad para la participación en este estudio.

En....., a..... de..... de 20.....

Fdo: Padre/Madre/Tutor/Representante legal.

Fdo: Investigador responsable.

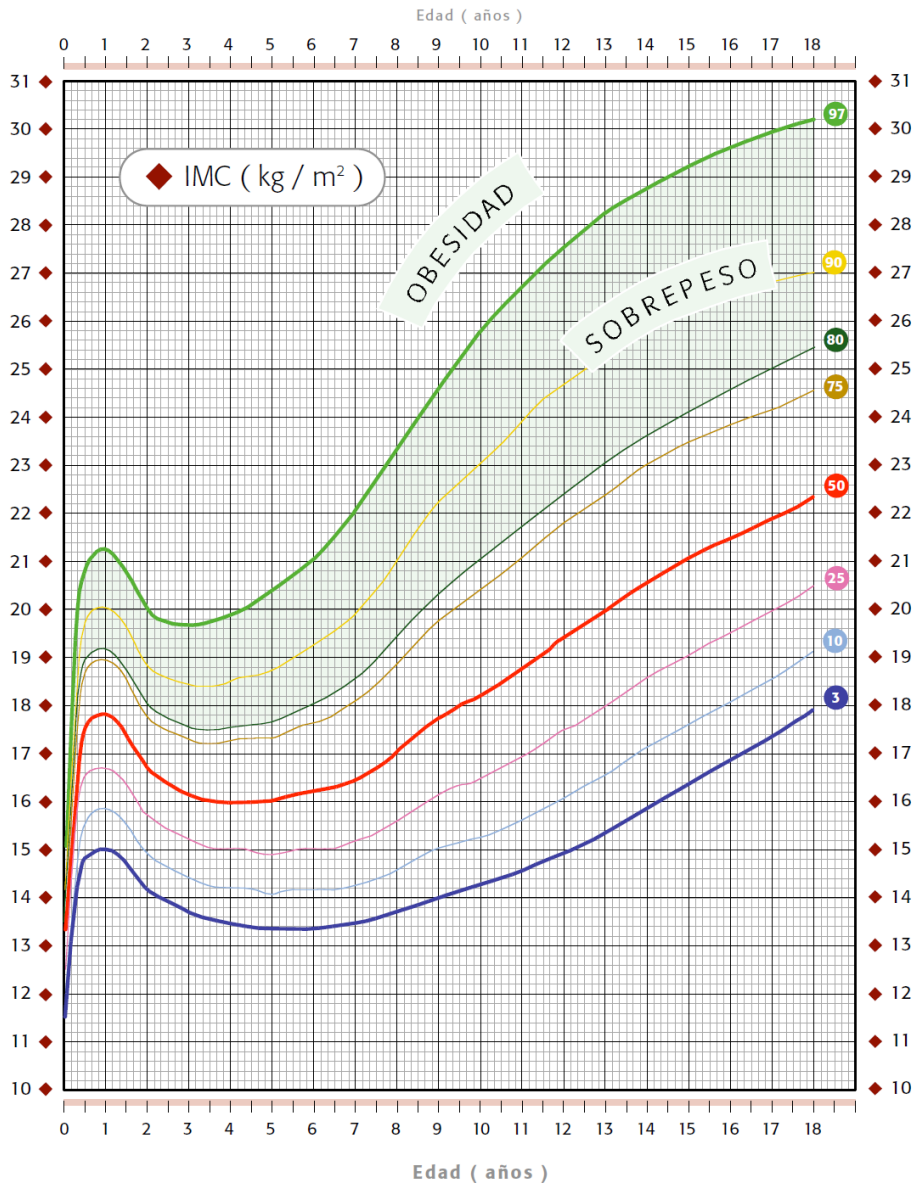
## 7.2. TABLAS DE CRECIMIENTO PARA NIÑOS ESPAÑOLES.



# VARONES



Fecha Nacimiento: / / Nombre: \_\_\_\_\_  
1º Apellido: \_\_\_\_\_  
2º Apellido: \_\_\_\_\_



Carrascosa A., Fernández JM., Fernández C., Ferrández A., López-Siquero JP., Sánchez E., Sobradillo B., Yeste D. y Grupo Colaborador Español  
*An Pediatr (Barc)* 2008;68:552-69

(Carrascosa Lezcano, y otros 2008) (Sánchez González, y otros 2011).

## 7.3. EVALUACIÓN DE LA MADURACIÓN SEXUAL. ESTADIOS DE TANNER.

### ESTADIOS DE TANNER

Estadio 2 indica inicio de la pubertad

#### NIÑAS

**ESTADIO 1:** Pecho infantil. No vello púbico.  
**ESTADIO 2:** Botón mamario. Vello púbico no rizado escaso en labios mayores.  
**ESTADIO 3:** Aumento y elevación de pecho y aureola. Vello rizado, basto y oscuro sobre pubis.  
**ESTADIO 4:** Aureola y pezón sobreelevado sobre mama. Vello púbico tipo adulto no sobre muslos.  
**ESTADIO 5:** Pecho adulto con aureola no sobreelevada. Vello púbico adulto zona medial muslo.

#### NIÑOS

**ESTADIO 1:** Sin vello púbico, testículos y pene infantiles.  
**ESTADIO 2:** Aumento del escroto y testículos con piel enrojecida y arrugada. Pene infantil. Vello púbico escaso en la base del pene.  
**ESTADIO 3:** Alargamiento y engrosamiento del pene. Aumento de testículos y escroto. Vello púbico rizado, grueso y oscuro.  
**ESTADIO 4:** Ensanchamiento del pene y del glande, aumento de testículos y aumento y oscurecimiento escroto. Vello púbico adulto que no cubre los muslos.  
**ESTADIO 5:** Genitales adultos. Vello adulto que se extiende a zona medial de muslos.

## 7.4. VERSIÓN ESPAÑOLA DEL PEDIATRICS SLEEP QUESTIONNAIRE. Tomás Vila M *et al.*(2007).

ANEXO 1. Cuestionario pediátrico de sueño

A. Conducta durante la noche y mientras duerme:				
<b>Cuando duerme su hijo/a...</b>				<i>No rellene este cuadro</i>
... ronca alguna vez?	S	N	NS	A1
... ronca más de la mitad del tiempo?	S	N	NS	A2
... ronca siempre?	S	N	NS	A3
... ronca de forma ruidosa?	S	N	NS	A4
... tiene una respiración ruidosa o profunda?	S	N	NS	A5
... tiene problemas o dificultad para respirar?	S	N	NS	A6
<b>Alguna vez...</b>				
... ha visto a su hijo parar de respirar por la noche?	S	N	NS	A7
Si es así, por favor describa lo que ocurrió:				
... ha estado preocupado por la respiración de su hijo durante el sueño?	S	N	NS	A8
... ha tenido que mover o sacudir a su hijo mientras estaba durmiendo para conseguir que respire o se despierte y vuelva a respirar?	S	N	NS	A9
... ha visto a su hijo despertarse con un bufido?	S	N	NS	A11
<b>Su hijo...</b>				
... tiene un sueño inquieto?	S	N	NS	A12
... refiere inquietud o desasosiego en las piernas cuando está en la cama?	S	N	NS	A13
... tiene dolores de crecimiento (dolor de piernas sin causa clara)?	S	N	NS	A13a
... tiene dolores de crecimiento que empeoran cuando está en la cama?	S	N	NS	A13b
<b>Mientras su hijo duerme, ha visto alguna vez...</b>				
... pequeñas patadas en una o ambas piernas?	S	N	NS	A14
... patadas repetidas o sacudidas de las piernas con intervalos regulares (p. ej., cada 20 o 40 s)?	S	N	NS	A14a
<b>Por la noche, su hijo habitualmente...</b>				
... suda o moja los pijamas por la transpiración?	S	N	NS	A15
... se levanta de la cama (por el motivo que sea)?	S	N	NS	A16
... se levanta de la cama para orinar?	N	NS	A17	
Si es así, ¿cuántas veces lo hace por la noche por término medio?			(nº de veces)	A17a
¿Su hijo duerme habitualmente con la boca abierta?	S	N	NS	A21
¿Su hijo tiene habitualmente la nariz congestionada o tapada durante la noche?	S	N	NS	A22
¿Su hijo tiene algún tipo de alergia que le dificulte respirar por la nariz?	S	N	NS	A23
<b>Su hijo...</b>				
... tiene tendencia a respirar con la boca abierta durante el día?	S	N	NS	A24
... tiene la boca seca cuando se despierta por las mañanas?	S	N	NS	A25
... tiene molestias en el estómago por las noches?	S	N	NS	A27
... tiene sensación de quemazón en la garganta por la noche?	S	N	NS	A29
... le rechiman los dientes por la noche?	S	N	NS	A30
... de vez en cuando moja la cama?	S	N	NS	A32
¿Alguna vez su hijo ha caminado mientras dormía (sotambulismo)?	S	N	NS	A33
¿Alguna vez ha oído hablar a su hijo cuando está durmiendo?	S	N	NS	A34
¿Tiene su hijo pesadillas una o más veces por semana (por término medio)?	S	N	NS	A35
¿Alguna vez su hijo se ha despertado chillando por la noche?	S	N	NS	A36
¿Alguna vez su hijo, se ha movido o comportado de una forma que a Ud. le ha hecho pensar que no estaba ni completamente dormido ni despierto?	S	N	NS	A37
Si es así, describa qué ocurrió:				
¿Le cuesta a su hijo dormirse por las noches?	S	N	NS	A40
¿Cuánto tiempo tarda su hijo en dormirse por las noches? (aproximadamente)			minutos	A41
A la hora de irse a dormir, ¿tiene su hijo "rutinas" o "rituales" problemáticos, discute mucho o se porta mal?	S	N	NS	A42
<b>Su hijo...</b>				
... golpea su cabeza contra algo o balancea su cuerpo cuando está durmiéndose?	S	N	NS	A43
... se despierta más de dos veces por noche (por término medio)?	S	N	NS	A44
... si se despierta por las noches, le cuesta volverse a dormir?	S	N	NS	A45
... se despierta muy temprano por las mañanas y le cuesta volverse a dormir?	S	N	NS	A46
¿La hora a la que se acuesta su hijo, cambia mucho de un día para otro?	S	N	NS	A47
¿Se levanta cada día a una hora diferente?	S	N	NS	A48
<b>A qué hora su hijo, habitualmente...</b>				
... se acuesta entre semana?				A49
... se acuesta los fines de semana o en vacaciones?				A50
... se levanta entre semana?				A51
... se levanta los fines de semana o en vacaciones?				A52

<b>B. Conducta durante el día y otros problemas posibles:</b>					
<b>Su hijo...</b>					<i>No rellene este cuadro</i>
... se despierta cansado por las mañanas?	S	N	NS		B1
... se va durmiendo durante el día?	S	N	NS		B2
... se queja de que tiene sueño durante el día?	S	N	NS		B3
¿Su profesor o cualquier otro cuidador le ha comentado alguna vez que su hijo parece que esté dormido durante el día?	S	N	NS		B4
¿Su hijo duerme la siesta durante el día?	S	N	NS		B5
¿Le cuesta despertar a su hijo por la mañana?	S	N	NS		B6
¿Su hijo se queja de dolor de cabeza por las mañanas, cuando se despierta?	S	N	NS		B7
¿Su hijo se queja de dolor de cabeza, como mínimo una vez al mes como media?	S	N	NS		B8
¿Alguna vez su hijo, desde que nació, ha tenido un "parón" en su crecimiento?	S	N	NS		B9
Si ha sido así, describa qué ocurrió:					
¿Su hijo conserva todavía sus amígdalas?	S	N	NS		B10
Si no, ¿cuándo y por qué fue operado de amígdalas?					
<b>Alguna vez su hijo</b>					
... ha tenido algún problema médico que le causara dificultad para respirar?	S	N	NS		B11
Si es así, por favor descríballo:					
... ha sido operado de algo?	S	N	NS		B12
Si ha sido operado, ¿tuvo algún problema respiratorio antes, durante o después de la operación?	S	N	NS		B12a
... ha tenido de forma repentina debilidad en las piernas o en alguna otra parte después de reirse o de haber sido sorprendido por algo?	S	N	NS		B13
... ha tenido la sensación de no poder moverse durante un periodo corto de tiempo, estando en la cama, a pesar de estar despierto y estar viendo lo que había a su alrededor?	S	N	NS		B15
¿Ha sentido alguna vez su hijo una necesidad irresistible de dormir una siesta, teniendo incluso que dejar de hacer lo que estaba haciendo con tal de poder dormir?	S	N	NS		B16
¿Ha tenido alguna vez su hijo la sensación de estar soñando (ver imágenes o escuchar sonidos) mientras estaba despierto?	S	N	NS		B17
¿Su hijo bebe bebidas con cafeína en un día normal (cola, café o té)?	S	N	NS		B18
Si es así, ¿cuántas tazas o latas toma al día?				Tazas/latas	B18a
¿Su hijo consume algún tipo de droga?	S	N	NS		B19
Si es así, ¿cuáles y con qué frecuencia?					
¿Su hijo fuma?	S	N	NS		B20
Si es así, ¿cuántos cigarrillos fuma al día por día?					
Su hijo tiene sobrepeso (pesa más de lo normal para su edad)?	S	N	NS		B22
Si es así, ¿a qué edad empezó a ocurrirle?				años	B22a
¿Alguna vez algún doctor le ha dicho que su hijo tiene el paladar (el techo de la boca) arqueado?	S	N	NS		B23
¿Ha tomado alguna vez su hijo rufén por problemas de conducta?	S	N	NS		B24
¿Alguna vez algún profesional le ha dicho que su hijo padece déficit de atención o déficit de atención con hiperactividad (TDAH)?	S	N	NS		B25
<b>C. Por favor marque con una x la casilla correspondiente --&gt;</b>	<b>Nunca</b>	<b>Algunas veces</b>	<b>Muchas veces</b>	<b>Casi siempre</b>	<b>No rellene este cuadro</b>
No pone atención en los detalles, comete errores por descuido en sus tareas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C1
Tiene dificultad para mantener la atención en las tareas y en los juegos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C2
No parece escuchar lo que se le dice	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C3
No sigue las instrucciones o no termina las tareas en la escuela o en casa a pesar de comprender las órdenes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C4
Tiene dificultad para organizar sus actividades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C5
Evita hacer tareas o cosas que le exijan un esfuerzo mental sostenido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C6
Pierde sus útiles o las cosas necesarias para hacer sus actividades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C7
Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C8
Es descuidado en las actividades diarias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C9
Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C10
Se levanta del puesto en la clase o en otras situaciones donde debe estar sentado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C11
Corre o salta en situaciones inadecuadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C12
Dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C13
Está permanentemente en marcha como si tuviera un motor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C14
Habla demasiado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C15
Contesta o actúa antes de que se termine de realizar la pregunta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C16
Tiene dificultades para guardar su turno	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C17
Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	C18

<p><b>Parasomnias</b></p> <p><b>Bruxismo</b> ¿A su hijo le rechinan los dientes por la noche? (A30)</p> <p><b>Enuresis</b> ¿Su hijo de vez en cuando moja la cama? (A32)</p> <p><b>Sonambulismo</b> ¿Alguna vez su hijo ha caminado mientras dormía? (A33)</p> <p><b>Sonniloquia</b> ¿Alguna vez ha oído hablar a su hijo cuando está durmiendo? (A34)</p> <p><b>Pesadillas</b> ¿Tiene su hijo pesadillas una o más veces por semana (por término medio)? (A35)</p> <p><b>Terres nocturnos</b> ¿Alguna vez su hijo se ha despertado chillando por la noche? (A36)</p> <p><b>Trastorno del movimiento rítmico</b> ¿Su hijo se golpea la cabeza contra algo o balbucea su cuerpo mientras duerme? (A43)</p> <p><b>Excesiva somnolencia diurna.</b> Para definir la excesiva somnolencia diurna, los padres deben haber contestado afirmativamente al menos dos de las siguientes preguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Su hijo se despierta cansado por las mañanas? (B1)</li> <li>- ¿Su hijo se va durmiendo durante el día? (B2)</li> <li>- ¿Su profesor o cualquier otro cuidador le ha comentado alguna vez que su hijo parece que está dormido durante el día? (B4)</li> <li>- ¿Le cuesta despertar a su hijo por las mañanas? (B6)</li> </ul> <p><b>Trastorno respiratorio relacionado con el sueño (TRS1).</b></p> <p>Se ha definido como la combinación de las siguientes preguntas del cuestionario:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Su hijo ronca más de la mitad del tiempo? (A2)</li> </ul> <p>Más una o las dos de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Excesiva somnolencia diurna (tal como se ha definido anteriormente)</li> <li>- Ha visto a su hijo dejar de respirar por la noche? (A7)</li> </ul> <p><b>Cribado positivo para el trastorno respiratorio relacionado con el sueño (TRS2).</b> Se ha considerado que el cribado para el TRS era positivo cuando cumplía más del 33% de las siguientes preguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cuando duerme su hijo, ronca más de la mitad del tiempo? (A2)</li> <li>- Cuando duerme su hijo, ronca siempre? (A3)</li> <li>- Cuando duerme su hijo, ronca de forma ruidosa? (A4)</li> <li>- Cuando duerme su hijo, tiene una respiración ruidosa o profunda? (A5)</li> <li>- Cuando duerme su hijo, tiene problemas o dificultad para respirar? (A6)</li> <li>- ¿Alguna vez ha visto a su hijo dejar de respirar por la noche? (A7)</li> <li>- ¿Su hijo tiene tendencia a respirar con la boca abierta durante el día? (A24)</li> <li>- ¿Su hijo de vez en cuando moja la cama? (A32)</li> <li>- ¿Su hijo se despierta cansado por las mañanas? (B1)</li> <li>- ¿Su hijo se va durmiendo durante el día? (B2)</li> <li>- ¿Su hijo se queja de sueño durante el día? (B3)</li> <li>- ¿Su profesor o cualquier otro cuidador le ha comentado alguna vez que su hijo parece estar dormido durante el día? (B4)</li> <li>- ¿Le cuesta despertar a su hijo por las mañanas? (B6)</li> <li>- ¿Su hijo se queja de dolor de cabeza por las mañanas cuando se despierta? (B7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Alguna vez su hijo, desde que nació, ha tenido un parón en su crecimiento? (B9)</li> <li>- ¿Su hijo tiene sobrepeso? (B22)</li> <li>- No parece escuchar lo que se le dice (C3)</li> <li>- Tiene dificultad para organizar sus actividades (C5)</li> <li>- Se distrae fácilmente con estímulos irrelevantes (C8)</li> <li>- Molesta moviendo las manos y los pies mientras está sentado (C10)</li> <li>- Está permanentemente en marcha como si tuviera un motor (C14)</li> <li>- Interrumpe las conversaciones o los juegos de los demás (C18)</li> </ul> <p><b>Insomnio.</b> Para definir el insomnio, los padres deben de haber contestado afirmativamente al menos dos o más de las siguientes preguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Le cuesta a su hijo dormirse por las noches? (A40)</li> <li>- ¿Su hijo se despierta más de dos veces por noche (por término medio)? (A44)</li> <li>- ¿Su hijo si se despierta por las noches, le cuesta volver a dormir? (A45)</li> <li>- ¿Su hijo se despierta muy temprano por las mañanas y le cuesta volver a dormir? (A46)</li> </ul> <p><b>Irregularidad en el horario de levantarse y acostarse.</b> Para definirla, los padres deben haber contestado afirmativamente al menos una de las siguientes preguntas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Cambia mucho de un día para otro la hora a la que se acuesta su hijo? (A47)</li> <li>- ¿Se levanta cada día a una hora diferente? (A48)</li> </ul> <p><b>Preguntas relacionadas con despertares nocturnos.</b> Se han analizado independientemente las siguientes preguntas del cuestionario:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Su hijo se despierta más de dos veces por noche (por término medio)? (A44)</li> <li>- ¿A su hijo, si se despierta por las noches, le cuesta volver a dormir? (A45)</li> <li>- ¿Su hijo se despierta muy temprano por las mañanas y le cuesta volver a dormir? (A46)</li> </ul> <p><b>Resistencia a acostarse:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- A la hora de irse a dormir, ¿tiene su hijo "rutinas" o "rituales" problemáticos, discute mucho o se porta mal? (A42)</li> </ul> <p><b>Retraso en el inicio del sueño/latencia de sueño</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿Le cuesta a su hijo dormirse por las noches? (A40)</li> <li>- ¿Cuanto tiempo tarda su hijo en dormirse por las noches? (A41). Se considera latencia alargada cuando la respuesta es mayor de 30 min</li> </ul> <p><b>Duración del sueño/horario de levantarse-acostarse</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ¿A qué hora se acuesta su hijo entre semana habitualmente? (A49)</li> <li>- ¿A qué hora suele acostarse su hijo los fines de semana o en vacaciones? (A50)</li> <li>- ¿A qué hora suele levantarse su hijo entre semana? (A51)</li> <li>- ¿A qué hora suele levantarse su hijo los fines de semana o en vacaciones? (A52)</li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## 7.5 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL DSM-IV-TR PARA EL

### TDAH. (American Psychiatric Association 2000)

#### Criterios DSM-IV-TR para el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad

##### Déficit de atención

1. A menudo no presta atención suficiente a los detalles o incurre en errores por descuido en las tareas escolares, en el trabajo o en otras actividades.
2. A menudo tiene dificultades para mantener la atención en tareas o en actividades lúdicas.
3. A menudo parece no escuchar cuando se le habla directamente.
4. A menudo no sigue instrucciones y no finaliza tareas escolares, encargos u obligaciones en el lugar de trabajo.
5. A menudo tiene dificultad para organizar tareas y actividades.
6. A menudo evita, le disgustan las tareas que requieren un esfuerzo mental sostenido.
7. A menudo extravía objetos necesarios para tareas o actividades.
8. A menudo se distrae fácilmente por estímulos irrelevantes.
9. A menudo es descuidado en las actividades diarias.

##### Hiperactividad

10. A menudo mueve en exceso manos y pies o se remueve en su asiento.
11. A menudo abandona su asiento en situaciones en que se espera que permanezca sentado.
12. A menudo corre o salta excesivamente en situaciones en las que es inapropiado hacerlo.
13. A menudo tiene dificultades para jugar o dedicarse tranquilamente a actividades de ocio.
14. A menudo está en marcha o parece que tenga un motor.
15. A menudo habla excesivamente.

##### Impulsividad

16. A menudo precipita respuestas antes de haber sido completadas las preguntas.
17. A menudo tiene dificultades para guardar su turno.
18. A menudo interrumpe o estorba a otros.

**Criterio A:** 1) Durante seis meses han persistido seis o más síntomas de desatención, con (1 o 2) una intensidad incoherente en relación con el nivel de desarrollo del niño. 2) Seis o más síntomas de hiperactividad-impulsividad persisten durante 6 meses con una intensidad incoherente en relación con el nivel de desarrollo. **Criterio B:** Algunos síntomas de hiperactividad-impulsividad o desatención que causan alteraciones están presentes antes de los 7 años de edad. **Criterio C:** Algunas alteraciones provocadas por los síntomas se presentan en dos o más ambientes (por ejemplo, en la escuela y en casa). **Criterio D:** Deben existir pruebas claras de un deterioro clínicamente significativo del funcionamiento social, académico o laboral. **Criterio E:** Este criterio obliga a descartar otras causas de inatención, como trastornos generalizados del desarrollo, esquizofrenia u otro trastorno psicótico, y trastornos psiquiátricos (del humor, de ansiedad o de la personalidad).

*TDAH SUBTIPO COMBINADO: 6 síntomas de inatención + 6 síntomas (hiperactividad/impulsividad).*

*TDAH SUBTIPO INATENTO: 6 síntomas de inatención.*

*TDAH SUBTIPO HIPERACTIVO-IMPULSIVO: 6 síntomas (hiperactividad/impulsividad).*



# 7.6. FOLLETO INFORMATIVO DE INSTRUCCIONES DE RECOGIDA DE MUESTRAS.

### Presentación

Todas las funciones vitales del organismo están regidas por ritmos biológicos. El ritmo circadiano vigila-sueño es uno de los más importantes, y está regulado por la hormona MELATONINA segregada por la glándula pineal, a la que se atribuyen además efectos antioxidantes y antienviejimiento.

Actualmente es el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) la discapacidad del neurodesarrollo más frecuente en la infancia (5-9% de niños en edad escolar) y son un colectivo de niños con frecuentes problemas para dormir. Así surge la idea de un Proyecto de Investigación desarrollado en nuestro hospital, en el que se pretende determinar el ritmo circadiano de secreción de melatonina en los niños con TDAH, y compararla con la de niños normales. Si realmente existe una alteración, estos niños podrán beneficiarse del tratamiento con melatonina exógena, en base a un estudio científico pionero. Además de la utilidad en todas la edades como exploración complementaria antes de indicar su uso.

Os ofrecemos la posibilidad de determinar la Melatonina en saliva (determinación que solo se realiza a nivel experimental y no en la práctica habitual del laboratorio). Por lo que si alguien está interesado en que participen en el estudio sus hijos:

- Pueden pasar a recoger los 5 tubos para la recolección de saliva por Consultas Externas de Pediatría (2ª planta consultas externas) de lunes a jueves de 9h- 18h y los viernes de 9-15h.
- Tras recoger las muestras conservar en nevera (hasta 1 semana). Entregar en Consultas Externas en el mismo horario.
- Se deberá rellenar un cuestionario adjunto.

Cuando se tengan datos se informará a los participantes si se detecta alguna alteración (pubertad precoz o adelantada, adelanto o retardo de fase de secreción).

### ¿Qué es la Melatonina?

La Melatonina es una hormona segregada por todos los seres vivos. En los animales superiores es producido por los pinealocitos de la glándula pineal en el cerebro, que es aproximadamente del tamaño de un guisante y está situada en el centro del cerebro.

La Melatonina ayuda a regular el ritmo circadiano. Se sintetiza de forma natural a partir del aminoácido triptófano. La producción de melatonina se realiza bajo la influencia del núcleo supraquiasmático del hipotálamo que recibe la información de la retina del patrón diario de luz y de oscuridad.

Niveles de Melatonina en una persona normal en un ciclo de 24 horas:

Normalmente la producción de melatonina es inhibida por la luz y facilitada por la oscuridad. Por esta razón, la melatonina ha sido llamada: la hormona de la oscuridad. La secreción de melatonina en picos es máxima en la primera mitad de la noche disminuyendo gradualmente en la segunda mitad.

### DLMO: Dim Light Melatonin Onset

El cuerpo humano produce su propia melatonina, inicia su producción dos horas antes de acostarse, siempre que la iluminación sea escasa. Esta acción natural es conocida como "dim light melatonin onset" (DLMO) y ayuda a mantener el reloj biológico humano.

Hoy en día, la determinación DLMO es la mejor prueba disponible para medir los niveles de melatonina. Es útil para determinar si un individuo está sincronizado a un ciclo luz-oscuridad de 24 horas o sigue un funcionamiento libre de estado. Evalúa fielmente los trastornos del ritmo circadiano; los retrasos de fase o los avances de los ritmos en ciertos individuos.

La producción de melatonina es máxima en la infancia y empieza a declinar a partir de la pubertad, disminuyendo progresivamente durante la edad adulta, siendo mínima en el anciano, por lo que también se la conoce como la "hormona de la eterna juventud". Así DLMO también es útil para el diagnóstico de pubertades precoces, adelantadas o la identificación de los tiempos de aplicación óptima

### Instrucciones

**RECOGIDA MUESTRAS SALIVA PARA DETERMINACIÓN DLMO (Dim light melatonin onset):**

Se precisan 5 muestras de saliva de aproximadamente 1 ml, para medir, en cada una de ellas, la concentración de melatonina y poder determinar la DLMO.

**INSTRUCCIONES DE USO**

Por favor, lea detenidamente las instrucciones antes de recoger las muestras de saliva. Es de gran importancia para que los resultados sean correctos.

- 1. LUZ:** La luz intensa suprime la secreción de melatonina, por esta razón es importante una luz suave o tenue durante la recogida de muestras.
- 2. COMIDA:** Debe pasar al menos 30 minutos después de comer y la recogida de muestra. Ese día no debe comer ni plátanos ni chocolate.
- 3. BEBIDAS:** No tomar bebidas que contengan colorantes artificiales, cafeína (café, té, cola) ni alcohol. Hasta 15 minutos antes de la toma de muestra se puede beber agua.
- 4. MEDICAMENTOS:** No medicaciones que contengan ibuprofeno el día de la toma de muestras. Suspnda 4 días antes el tratamiento con Metilfenidato (Rubifen, Concerta, Medikinet)
- 5. EJERCICIO FÍSICO:** Evite realizar deportes intensos el día de la recogida de las muestras.

### ¿CUANDO SE RECOGEN LAS MUESTRAS?

Deben de recogerse 5 muestras. El inicio de la recogida de muestras depende de la hora habitual de irse a la cama. Se inicia la recogida 3 horas antes de la hora habitual de acostarse. Ejemplos

**\*\* hora habitual de irse a la cama (21h):**

1ª muestra: 18 horas  
2ª muestra: 19 horas  
3ª muestra: 20 horas  
4ª muestra: 21 horas (hora de irse a la cama)  
5ª muestra: 22 horas (1 h después de acostarse)

**\*\* hora habitual de irse a la cama (22h):**

1ª muestra: 19 horas  
2ª muestra: 20 horas  
3ª muestra: 21 horas  
4ª muestra: 22 horas (hora de irse a la cama)  
5ª muestra: 23 horas (1 h después de acostarse)

**\*\* hora habitual de irse a la cama (23h):**

1ª muestra: 20 horas  
2ª muestra: 21 horas  
3ª muestra: 22 horas  
4ª muestra: 23 horas (hora de irse a la cama)  
5ª muestra: 24 horas (1 h después de acostarse)

**\*\* hora habitual de irse a la cama (24h):**

1ª muestra: 21 horas  
2ª muestra: 22 horas  
3ª muestra: 23 horas  
4ª muestra: 24 horas (hora de irse a la cama)  
5ª muestra: 1 hora (1 h después de acostarse)

**DETERMINACIÓN CURVA DE SECRECIÓN DE LA HORMONA DE MELATONINA EN NIÑOS TDAH ENTRE 6-11 AÑOS, EN MUESTRAS DE SALIVA**

**LA RIBERA**  
DEPARTAMENTO DE SALUD

**GENERALITAT VALENCIANA**  
CONSSELLERIA DE SANITAT

[www.hospital-ribera.com](http://www.hospital-ribera.com)

## 7.7. RESULTADOS DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL DE LA MUESTRA:

**Bajo peso (IMC <18,5)**

**Rango normal (IMC = 18,5-24,99)**

**Sobrepeso (IMC = 25-29,99)**

**Obesidad (IMC ≥30)**

Nº	MUESTRA	SEXO	EDAD (años)	PESO (Kg)	TALLA (cm)	IMC (Kg/m <sup>2</sup> )
	Control TDAH	Mujer Varón				
1	C	M	6	30	120	20.83
2	C	M	11	50	157	20.28
3	C	M	7	22	118	15.8
4	C	M	8	35	140	17.86
5	C	M	7	21	118	15.08
6	C	M	10	36	138	18.9
7	C	M	6	20.5	115	15.12
8	C	M	6	23	120	15.97
9	C	M	7	37.5	134	20.61
10	C	M	10	35	142	17.36
11	C	M	7	33	133	18.66
12	C	M	5	23.750	123	15.86
13	C	M	7	26	133	14.7
14	C	M	5	19.5	118	13.65
15	C	M	6	26	129	15.62
16	C	M	8	38	140	19.39
17	C	M	8	28	129	16.83
18	C	M	8	35	130	20.71
19	C	M	6	28	120	19.44

20	C	M	7	26.7	129	16.22
21	C	M	6	23	119	16.24
22	C	M	10	39	148	17.8
23	C	M	6	21.5	116	15.61
24	TDAH-I	M	11	36	140	18.37
25	TDAH-I	M	9	30	140	16.33
26	C	M	8	22	130	13.02
27	C	V	8	25	127	15.50
28	C	V	9	42	135	23.05
29	C	V	9	45	137	23.98
30	C	V	12	50	151	21.93
31	C	V	6	21	115	15.88
32	C	V	11	46	150	20.44
33	C	V	9	32	140	16.33
34	C	V	7	35	132	20.09
35	C	V	7	36	138	18.9
36	C	V	6	23	122	15.45
37	C	V	9	145	38	18.07
38	C	V	8	28	130	16.57
39	C	V	7	24	123	15.86
40	C	V	9	36.5	141	18.36
41	C	V	9	30	148	13.70
42	C	V	10	28	135	15.36
43	C	V	9	32	135	17.56
44	C	V	9	26	140	13.27
45	C	V	8	32	138	16.8
46	TDAH-C	V	8	27	129.5	16.1
47	TDAH-C	V	11	27	137	14.39
48	TDAH-C	V	10	28.5	131	16.61

49	C	V	7	25	131	14.57
50	C	V	8	32	141	16.10
51	C	V	7	30.5	132	17.5
52	C	M	6	25	118	17.95
53	TDAH-C	V	7	35	122	20.09
54	TDAH-I	V	9	27.5	124.5	17.74
55	TDAH-C	V	7	20.5	119	14.48
56	TDAH-C	V	11	62	155	25.81
57	TDAH-I	V	9	37	137	19.71
58	TDAH-C	V	7	26	127	16.12
59	TDAH-C	V	8	29	136	15.68
60	TDAH-C	V	11	32	135	17.56
61	TDAH-C	V	8	35	155	14.57
62	TDAH-C	V	12	38	143	18.58
63	TDAH-C	V	11	40.5	144.5	19.4
64	TDAH-I	V	8	29	130	17.16
65	TDAH-I	M	11	31.5	139	16.3
66	TDAH-C	V	8	26	130	15.38
67	TDAH-HI	V	9	36	134	20.05
68	TDAH-C	V	11	52	158	20.83
69	TDAH-I	V	7	21	126	13.23
70	TDAH-C	V	8	27.5	119.5	19.26
71	TDAH-I	V	9	37	129.5	22.06
72	TDAH-C	V	9	26	134	14.48
73	TDAH-I	M	9	23.5	119.5	16.46
74	TDAH-I	V	12	39	150	17.33
75	TDAH-C	V	11	54	153	23.07
76	TDAH-C	V	9	33.5	138.5	17.46
77	TDAH-C	V	7	28	124.5	18.06

78	TDAH-C	V	8	41.5	138.5	21.63
79	TDAH-I	V	7	24	126	15.12
80	TDAH-I	M	9	36.5	140	18.62
81	TDAH-C	V	5	25.5	118.5	18.16
82	TDAH-C	V	8	20	119.5	14.01
83	TDAH-I	M	10	55.5	149	25
84	TDAH-C	V	7	29.5	124	19.19
85	TDAH-I	V	8	25	127	15.5
86	TDAH-C	V	8	32	124	20.81
87	TDAH-C	V	7	27.5	132	15.78
88	TDAH-I	M	10	61	141	30.68
89	TDAH-I	V	6	20.5	128	12.51
90	TDAH-I	M	9	30.5	141	15.34
91	TDAH-C	M	8	25.5	135.5	13.89
92	TDAH-C	M	10	41.5	144	20.01
93	TDAH-C	V	10	48	142	23.8
94	TDAH-C	V	6	27	119	19.07
95	TDAH-C	V	9	23	132	13.2
96	TDAH-I	V	10	46.5	147.5	21.37
97	TDAH-C	V	9	31	136	16.76
98	TDAH-C	V	9	34	139	17.6
99	TDAH-C	M	7	33	124	21.46
100	TDAH-I	V	10	30	136	16.22
101	TDAH-C	V	12	38	143	18.58
102	TDAH-I	V	10	34.5	138	18.12
103	TDAH-I	V	10	28	137.5	14.81
104	TDAH-I	M	8	27.5	129.5	16.4
105	TDAH-C	V	9	35	155	14.57
106	TDAH-I	M	11	31	145	14.74

107	TDAH-C	V	9	40	141	20.12
108	TDAH-I	V	11	32	142	15.87
109	TDAH-C	M	8	40	139	20.7
110	TDAH-I	V	9	34.5	138	18.12
111	TDAH-I	M	7	37	137	19.71
112	TDAH-HI	V	11	50	138.5	26.07
113	TDAH-C	M	7	32.5	124	21.14
114	TDAH-I	V	9	37	130	21.89
115	TDAH-C	V	12	48	150	21.33
116	TDAH-I	M	12	49	160	19.14
117	TDAH-C	V	10	37.5	141	18.86
118	TDAH-I	M	7	22	120	15.28
119	TDAH-C	M	12	38	154	16.02
120	TDAH-I	V	8	33.5	125	21.44
121	TDAH-I	M	8	27.5	127.5	16.92
122	TDAH-I	V	10	23.5	127	14.57
123	TDAH-C	V	10	27.5	143	13.45
124	TDAH-I	V	11	36.5	140.5	18.49
125	TDAH-C	V	10	38	140	19.39
126	TDAH-C	V	8	27.5	130	16.27
127	TDAH-C	V	7	31.5	128.5	19.08
128	TDAH-I	V	10	29	133	16.39
129	TDAH-C	V	10	50	149	22.52
130	TDAH-I	V	7	25	122.5	16.66
131	TDAH-I	M	10	26	132	14.92
132	TDAH-I	M	6	28.5	116	21.18
133	TDAH-I	V	10	39	146	18.3
134	TDAH-I	M	8	31.5	131.5	18.22
135	TDAH-C	M	8	47	151	20.61

136	TDAH-C	V	11	41	144	19.77
137	TDAH-I	V	7	26	127	16.12
138	TDAH-I	V	11	33	134	18.38
139	TDAH-C	V	8	40	134	22.28
140	TDAH-C	V	6	25	115	18.9
141	TDAH-C	F	10	36	138	18.9
142	TDAH-C	V	10	34	140	17.35
143	TDAH-I	V	9	31	135	17.01
144	TDAH-C	V	6	20	113	15.66
145	TDAH-C	V	12	39.5	149.5	17.67
146	TDAH-C	V	6	24.5	119	17.3

## 7.8. RESULTADOS DETERMINACIÓN MELATONINA SALIVAR (pg/ml) SEGÚN TIEMPOS Y CÁLCULO DLMO:

Nº	MUESTRA	SEXO	EDAD	MELATONINA (pg/mL) SEGÚN TIEMPOS					DLMO
				(1) - 180min	(2) - 120min	(3) - 60min	(4) Basal	(5) +60min	
1	C	M	6	0,1	0,19	0,57	8,56	47,29	NORMAL
2	C	M	11	0,1	5,43	6,36	42,5	42,63	NORMAL
3	C	M	7	1,49	12,43	36,09	11,96	14,56	NORMAL
4	C	M	8	1,8	1,58	30,24	31,49	28,62	NORMAL
5	C	M	7	4,65	1,68	3,34	4,94	56,92	NORMAL
6	C	M	10	2,43	1,74	16,16	22,63	49,72	NORMAL
7	C	M	6	1,28	1,18	1,63	22,87	53,56	NORMAL
8	C	M	6	1,59	1	1,53	27,43	54,71	NORMAL
9	C	M	7	0,1	3,77	1,23	3,39	54,33	NORMAL
10	C	M	10	1,56	1,9	1,05	11,23	54,49	NORMAL
11	C	M	7	2,83	4,13	4,71	24,78	79,69	NORMAL
12	C	M	5	2,19	4,18	12,16	15,17	23,44	NORMAL
13	C	M	7	0,18	4,91	4,88	6,12	26,12	NORMAL
14	C	M	5	2,56	9,37	2,82	10,42	61,72	NORMAL
15	C	M	6	1,29	3,19	0,2	12,29	25,55	NORMAL
16	C	M	8	1,3	0,21	2,06	55,51	80	NORMAL
17	C	M	8	0,2	0,92	3,52	15,44	32,34	NORMAL
18	C	M	8	2,92	2,61	2,8	6,99	MI	NORMAL
19	C	M	6	4,18	3,64	5,18	16,56	MI	NORMAL
20	C	M	7	0,92	2,39	1,33	4,93	80	NORMAL
21	C	M	6	0,58	0,2	0,76	2,71	14,86	NORMAL
22	C	M	10	2,75	3,41	4,09	19,07	9,33	NORMAL



23	C	M	6	1,59	2,5	8,62	25,04	30,63	NORMAL
24	TDAH-I	M	11	6,82	5,82	41,31	37,74	37,8	ADELANTADO
25	TDAH-I	M	9	5,08	13,29	22,87	24,03	23,58	ADELANTADO
26	C	M	8	1,84	2,05	6,98	25,67	53,06	NORMAL
27	C	V	8	2,7	3,39	9,6	2,9	66,89	NORMAL
28	C	V	9	4,57	2,39	7,35	45,63	66,82	NORMAL
29	C	V	9	3,47	2,85	6,14	27,64	77,05	NORMAL
30	C	V	12	1,63	0,37	5,44	12,32	17,75	NORMAL
31	C	V	6	0,22	0,42	3,69	11,01	113,56	NORMAL
32	C	V	11	0,1	2,12	1	2,3	8,18	NORMAL
33	C	V	9	1,52	3,81	33,94	77,97	58,78	NORMAL
34	C	V	7	2,7	1,41	0,41	10,12	1,96	NORMAL
35	C	V	7	0,84	0,47	0,1	11,05	18,4	NORMAL
36	C	V	6	2,37	1,98	1,94	20,95	7,57	NORMAL
37	C	V	9	1,73	1,61	2,83	4,84	19,23	NORMAL
38	C	V	8	1,83	1,48	4,83	121,81	32,26	NORMAL
39	C	V	7	9,94	4,6	4,9	13,64	38,17	ADELANTADO
40	C	V	9	2,14	4,39	1,94	20,59	37,83	NORMAL
41	C	V	9	2,14	2,21	4,86	68,86	80	NORMAL
42	C	V	10	1,06	10,21	5,92	12,73	11,22	NORMAL
43	C	V	9	0,71	2,14	2,68	17,99	27,47	NORMAL
44	C	V	9	1,08	1,28	150	150	31,18	NORMAL
45	C	V	8	1,05	0,54	1,53	21,89	38,29	NORMAL
46	TDAH-C	V	8	2,59	23,21	30,11	45,22	58,33	NORMAL
47	TDAH-C	V	11	3,22	4,02	17,67	45,38	66,2	NORMAL
48	TDAH-C	V	10	3,42	9,92	37,81	48,69	33,72	NORMAL
49	C	V	7	0,95	11,54	3,9	25,35	32,81	NORMAL
50	C	V	8	3,29	4,14	6,25	156,76	45,94	NORMAL
51	C	V	7	1,82	1,95	3,45	8,72	43,3	NORMAL

52	C	M	6	1,71	1,25	2,49	10,07	25,29	NORMAL
53	TDAH-C	V	7	0,6	0,7	1,7	4,6	12,7	NORMAL
54	TDAH-I	V	9	2,8	2,6	6,8	19,3	18,3	NORMAL
55	TDAH-C	V	7	3,7	2,5	3,6	1,9	11,6	NORMAL
56	TDAH-C	V	11	7,4	5	7,9	14,4	12,6	ADELANTADO
57	TDAH-I	V	9	0,9	1,3	4,8	7,7	13,1	NORMAL
58	TDAH-C	V	7	8,7	7,7	4,6	11,9	54,1	ADELANTADO
59	TDAH-C	V	8	1,9	0,8	6,5	8,7	16,1	NORMAL
60	TDAH-C	V	11	16,7	2	2,8	4,2	11,9	NORMAL
61	TDAH-C	V	8	0,8	0,4	3,5	2,2	10,2	NORMAL
62	TDAH-C	V	12	12,9	5,1	14,2	32,7	11,8	ADELANTADO
63	TDAH-C	V	11	1	1,5	1,3	8,9	12	NORMAL
64	TDAH-I	V	8	2,7	1,7	1,6	2,6	12,9	NORMAL
65	TDAH-I	M	11	8,7	17,1	29,6	27,2	25,6	ADELANTADO
66	TDAH-C	V	8	1,4	0,2	0,5	22,6	16,9	NORMAL
67	TDAH-HI	V	9	6,2	16,9	26,7	36,3	29,1	ADELANTADO
68	TDAH-C	V	11	2	9	5,3	4,9	5,9	NORMAL
69	TDAH-I	V	7	1,9	2,9	3,4	20,2	30,9	NORMAL
70	TDAH-C	V	8	1,7	6	15,4	16,1	16,6	NORMAL
71	TDAH-I	V	9	0,6	3,2	13,9	32	50,9	NORMAL
72	TDAH-C	V	9	1,8	2,7	6,9	23,8	25	NORMAL
73	TDAH-I	M	9	40,3	53,6	43,3	53,9	38,6	ADELANTADO
74	TDAH-I	V	12	3	1,2	5,5	16,9	11,6	NORMAL
75	TDAH-C	V	11	1,5	1,4	3,8	7,7	7,8	NORMAL
76	TDAH-C	V	9	4	2,5	4,3	8,5	30,7	NORMAL
77	TDAH-C	V	7	3,4	2,5	3,7	5,7	8,1	NORMAL
78	TDAH-C	V	8	5,3	4	1,5	2,1	27,9	IRREGULAR
79	TDAH-I	V	7	1,2	0,2	0,8	14,8	11,2	NORMAL
80	TDAH-I	M	9	3,9	9,1	44,4	72,6	51,6	ADELANTADO

81	TDAH-C	V	5	8,5	0,2	0,8	15,6	27,2	IRREGULAR
82	TDAH-C	V	8	0,6	1,2	33,6	15	33,8	NORMAL
83	TDAH-I	M	10	7,9	12,6	37,9	42,8	24,1	ADELANTADO
84	TDAH-C	V	7	1,9	1,9	1,5	15,4	24,7	NORMAL
85	TDAH-I	V	8	10,3	5	4	65,1	2,8	IRREGULAR
86	TDAH-C	V	8	4,5	3,3	2,7	24,6	23	IRREGULAR
87	TDAH-C	V	7	4,5	3,2	9,4	30,7	45,6	IRREGULAR
88	TDAH-I	M	10	1,2	0,8	6	25,2	45,4	NORMAL
89	TDAH-I	V	6	0,3	0,3	7	16,6	5,8	NORMAL
90	TDAH-I	M	9	1,8	4,7	13,4	29,1	22,7	NORMAL
91	TDAH-C	M	8	3,2	1,3	5,9	8,6	41,7	NORMAL
92	TDAH-C	M	10	1	2,6	9,6	30	MI	NORMAL
93	TDAH-C	V	10	1,2	1,1	4	7,6	21,4	NORMAL
94	TDAH-C	V	6	1	0,6	0,5	3	11,7	NORMAL
95	TDAH-C	V	9	25,8	15,2	13,9	35,7	37,5	ADELANTADO
96	TDAH-I	V	10	11	MI	2,8	5,3	MI	IRREGULAR
97	TDAH-C	V	9	2,1	2,4	4,3	25,2	19,3	NORMAL
98	TDAH-C	V	9	7,7	2,6	5	21,9	19	IRREGULAR
99	TDAH-C	M	7	1,3	2,9	8,7	28,7	42,2	NORMAL
100	TDAH-I	V	10	1,2	3,8	2,2	12,3	35,8	NORMAL
101	TDAH-C	V	12	2,1	2,7	8,3	11,8	26,1	NORMAL
102	TDAH-I	V	10	7,3	13,8	22,3	25,2	38,2	ADELANTADO
103	TDAH-I	V	10	2,3	18,2	33,2	33,4	32	NORMAL
104	TDAH-I	M	8	8,9	30,1	36,8	38,1	21	ADELANTADO
105	TDAH-C	V	9	0,2	0,9	9,1	27	23	NORMAL
106	TDAH-I	M	11	1,3	1,1	1	3,8	18	NORMAL
107	TDAH-C	V	9	0,4	2,1	14,5	16,9	23,9	NORMAL
108	TDAH-I	V	11	5,7	2,2	21,6	36,1	43,7	IRREGULAR
109	TDAH-C	M	8	2,3	2,7	1,8	3,7	80	NORMAL

110	TDAH-I	V	9	0,6	0,4	6,5	5	24,3	NORMAL
111	TDAH-I	M	7	10,7	7,4	12,9	46,1	57,7	ADELANTADO
112	TDAH-HI	V	11	4,7	23,6	44,5	55	35,9	ADELANTADO
113	TDAH-C	M	7	1,9	1,1	2,1	5	27,5	NORMAL
114	TDAH-I	V	9	1,1	3,7	2,8	50,8	57,4	NORMAL
115	TDAH-C	V	12	2,7	3,4	22,8	40,5	66,9	NORMAL
116	TDAH-I	M	12	8	4,3	6,6	5,3	21	IRREGULAR
117	TDAH-C	V	10	1,9	1,7	3,8	2,1	18,5	NORMAL
118	TDAH-I	M	7	4	6	9,5	13,5	11,6	ADELANTADO
119	TDAH-C	M	12	2,6	3,2	13,9	26	29,2	NORMAL
120	TDAH-I	V	8	2,2	1,5	1	5,6	12,4	NORMAL
121	TDAH-I	M	8	1,1	0,3	2,3	6,9	16,7	NORMAL
122	TDAH-I	V	10	10,4	2,1	7,6	1,5	27,3	IRREGULAR
123	TDAH-C	V	10	0,2	0,1	1,8	42,3	40,8	NORMAL
124	TDAH-I	V	11	1,1	6,8	41,7	30,5	29,5	NORMAL
125	TDAH-C	V	10	4,1	6,4	1	10,2	MI	NORMAL
126	TDAH-C	V	8	5,5	3,5	4,1	2,1	15,6	IRREGULAR
127	TDAH-C	V	7	8,6	1,3	2,2	3,1	20	IRREGULAR
128	TDAH-I	V	10	0,2	0,4	0,5	2,2	23	NORMAL
129	TDAH-C	V	10	2,3	10,1	15,5	20,2	18,6	NORMAL
130	TDAH-I	V	7	1,3	5,3	4,7	15,9	10,2	NORMAL
131	TDAH-I	M	10	0,9	0,4	1,3	MI	MI	RETRASADO
132	TDAH-I	M	6	MI	1,5	3,4	0,6	2,4	RETRASADO
133	TDAH-I	V	10	0,25	0,77	1,49	9,88	42,62	NORMAL
134	TDAH-I	M	8	2,04	1,43	2,02	14,23	21,47	NORMAL
135	TDAH-C	M	8	2,73	1,93	9,55	20,08	25,16	NORMAL
136	TDAH-C	V	11	0,03	0,05	1,09	7,11	15,24	NORMAL
137	TDAH-I	V	7	7,27	2,76	1,2	11,01	22,46	IRREGULAR
138	TDAH-I	V	11	1,55	3,33	3,63	16,41	MI	NORMAL

139	TDAH-C	V	8	7,1	1,58	2,83	20,59	43,97	IRREGULAR
140	TDAH-C	V	6	1,11	0,13	0,19	4,7	28,96	NORMAL
141	TDAH-C	M	10	1,5	2,07	25,58	29,13	27,02	NORMAL
142	TDAH-C	V	10	1,53	5,6	4,42	3,9	21,99	NORMAL
143	TDAH-I	V	9	0,64	7,89	49,17	32,34	13,59	NORMAL
144	TDAH-C	V	6	12,38	1,32	0,54	20,48	29,12	IRREGULAR
145	TDAH-C	V	12	1,58	13,22	84,57	80,64	49,23	NORMAL
146	TDAH-C	V	6	0,1	0,71	1,15	1,61	MI	RETRASADO

Abreviaturas utilizadas:

V: Varón

M: Mujer

C: Control

TDAH-C: TDAH Combinado

TDAH-I: TDAH Inatento

TDAH-HI: TDAH hiperactivo-impulsivo

MI: muestra insuficiente



## **8. BIBLIOGRAFÍA**





## 8. BIBLIOGRAFÍA.

- Accardo JA, Marcus CL, Leonard MB, Shults J, Meltzer LJ, Elia J. «Associations between psychiatric comorbidities and sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *J Dev Behav Pediatr* 2012 Feb; 33(2): 97-105.
- Acuña Castroviejo D, Escames G, Macías M, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Arauzo M, Montes R. «Cell protective role of melatonin in the brain». *J Pineal Res* 1995 Sep; 19(2): 57-63.
- Akinci G, Oztura I, Hiz S, Akdogan O, Karaarslan D, Ozek H, Akay A. «Sleep Structure in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder». *J Child Neurol* 2015 Oct; 30(11): 1520-5.
- Aksu H, Günel C, Özgür BG, Toka A, Başak S. «Effects of adenoidectomy/adenotonsillectomy on ADHD symptoms and behavioral problems in children». *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015 Jul; 79(7): 1030-3.
- American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. «Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002 Feb; 41(2 Suppl): 26S-49S.
- American Academy of Pediatrics. «Clinical practice guideline: diagnosis and evaluation of the child with attention-deficit /hyperactivity disorder». *Pediatrics* 2000; 105: 1558-70.
- American Academy of Pediatrics. «Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Pediatrics* 2001; 108: 1033-44.
- American Academy of Sleep Medicine. « The AASM manual 2007 for the scoring of sleep and associated events rules, terminology and technical specifications». Westchester, IL. American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- American Psychiatric Association. «*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*». Washington DC 1980.
- American Psychiatric Association. «*Diagnostic and statistical manual of mental disorders 4th ed, text revised*». Washington DC 2000.
- American Psychiatric Association. «*Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5)*». Washington DC 2013.
- Amiri S, AbdollahiFakhim S, Lotfi A, Bayazian G, Sohrabpour M, Hemmatjoo T. «Effect of adenotonsillectomy on ADHD symptoms of children with adenotonsillar hypertrophy and sleep disordered breathing.» *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015 Aug; 79(8): 1213-7.

- Antle MC, van Diepen HC, Deboer T, Pedram P, Pereira RR, Meijer JH. «Methylphenidate modifies the motion of the circadian clock». *Neuropsychopharmacology* 2012 Oct; 37(11): 2446-55.
- Arendt J. «Melatonin and human rhythms». *Chronobiol Int* 2006; 23(1-2): 21-37.
- Arnold L. «ADHD sex difference». *J Abnorm Child Psychol* 1996; 24: 555-69.
- Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N. «Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder?». *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 Summer; 10(2): 111-7.
- Arns M, Kenemans JL. «Neurofeedback in ADHD and insomnia: Vigilance stabilization through sleep spindles and circadian networks». *Neurosci Biobehav Rev* 2014 Jul;44:183-94
- Arnsten AF. «The Emerging Neurobiology of Attention Deficit Hyperactivity Disorder: The Key Role of the Prefrontal Association Cortex». *J Pediatr* 2009 May 1;154(5):I-S43.
- Arnsten AF. «Toward a new understanding of attention-deficit hyperactivity disorder pathophysiology: an important role for prefrontal cortex dysfunction». *CNS Drugs* 2009;23 (Suppl 1):33-41.
- Artigas- Pallares J. «Comorbilidad en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad». *Rev Neurol* 2003; 36(Supl 1): S68-78.
- Artigas-Pallares J. «Trastorno de déficit de atención/hiperactividad». En "*Trastornos del neurodesarrollo*" de Narbona J, Artigas-Pallares J. Barcelona: Viguera; 2011. p367-408.
- Artigas-Pallarés J, Brun-Gasca C. «Medical treatment of fragile X syndrome». *Rev Neurol* 2001 Oct; 33 (Supl 1): S41-50.
- Aserinsky E, Kleitman N. «Regular occurring periods of eye motility and concomitant phenomena during sleep». *Science* 1953: 118-273.
- Ashkenasi A. «Effect of transdermal methylphenidate wear times on sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder». *Pediatr Neurol* 2011 Dec; 45(6): 381-6.
- Atmetlla G, Burgos V, Carrillo A, Chaskel R. «Behavior and orofacial characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder during a dental visit». *J Clin Pediatr Dent* 2006 Spring; 30(3): 183-90.
- Aubert D, Berard E, Blanc JP, Lenoir G, Liard F, Lottmann H. «Isolated primary nocturnal enuresis: international evidence based management. Consensus recommendations by French expert group». *Prog Urol* 2010 May; 20(5): 343-9.

- Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. «Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015» *J Clin Sleep Med*. 2015 Oct 15; 11(10): 1199-236.
- Avidan AY. «Parasomnias and movement disorders of sleep.» *Semin Neurol* 2009; Sep 29(4):372-92.
- Bagci S, Horoz O, Yildizdas D, Reinsberg J, Bartmann P, Mueller A. «Melatonin status in pediatric intensive care patients with sepsis.» *Pediatr Crit Care Med* 2012 Mar; 13(2): e120-3
- Bagci S, Mueller A, Reinsberg J, Heep A, Bartmann P, Franz AR. «Utility of salivary melatonin measurements in the assessment of the pineal physiology in newborn infants». *Clin Biochem* 2010 Jul; 43(10-11): 868-72.
- Baird AL, Coogan AN, Siddiqui A, Donev RM, Thome J. «Adult attention-deficit hyperactivity disorder is associated with alterations in circadian rhythms at the behavioural, endocrine and molecular levels». *Mol Psychiatry* 2012 Oct; 17(10): 988-95.
- Barbarese WJ, Katusic SK, Colligan RC. «How common is attentiondeficit/hyperactivity disorder? incidence in a population-based birth cohort in Rochester». *Minn Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 217-224.
- Barclay NL, Gregory AM. «Sleep in childhood and adolescence: age-specific sleep characteristics, common sleep disturbances and associated difficulties». *Curr Top Behav Neurosci* 2014; 16: 337-65.
- Barkley R. «ADHD: a handbook for diagnosis and treatment». 3 ed. New York: Guilford Press; 2006.
- Barkley RA. «Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD». *Psychol Bull* 1997 Jan; 121(1): 65-94.
- Barrett JR, Tracy DK, Giaroli G. «To sleep or not to sleep: a systematic review of the literature of pharmacological treatments of insomnia in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder». *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013 Dec; 23(10): 640-7.
- Becker SP, Langberg JM, Evans SW. «Sleep problems predict comorbid externalizing behaviors and depression in young adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015 Aug; 24(8): 897-907.
- Becker SP, Luebke AM, Langberg JM. «Attention-deficit/hyperactivity disorder dimensions and sluggish cognitive tempo symptoms in relation to college students' sleep functioning». *Child Psychiatry Hum Dev* 2014 Dec; 45(6): 675-85.

- Bendz LM, Scates AC. «Melatonin treatment for insomnia in pediatric patients with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Ann Pharmacother* 2010 Jan; 44(1): 185-91.
- Bernal-Lafuente M, Valdizán JR, García-Campayo J. «Estudio polisomnográfico nocturno en niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad». *Rev Neurol* 2004; 38 (Supl 1): S103-S110.
- Betancourt-Fursow de Jiménez YM, Jiménez-León JC, Jiménez-Betancourt CS. «Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disorders». *Rev Neurol* 2006 Feb 13; 42 (Supl 2): S37-51.
- Biederman J, Faraone SV. «Attention-deficit hyperactivity disorder». *Lancet* 2005 Jul 16-22; 366 (9481): 237-48.
- Bimstein E, Wilson J, Guelmann M, Primosch R. «Oral characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder». *Spec Care Dentist* 2008 May-Jun; 28(3): 107-10.
- Bioulac S, Chauton C, Taillard J, Claret A, Sagaspe P, Fabrigoule C, Bouvard MP, Philip P. «Excessive daytime sleepiness in adult patients with ADHD as measured by the Maintenance of Wakefulness Test, an electrophysiologic measure». *J Clin Psychiatry* 2015 Jul; 76(7): 943-8.
- Bioulac S, Micoulaud-Franchi JA, Philip P. «Excessive daytime sleepiness in patients with ADHD--diagnostic and management strategies». *Curr Psychiatry Rep* 2015 Aug; 17(8): 608.
- Bjorvatn B, Pallesen S. «A practical approach to circadian rhythm sleep disorders». *Sleep Med Rev* 2009 Feb; 13(1): 47-60.
- Block SL, Kelsey D, Coury D, Lewis D, Quintana H, Sutton V, et.al. «Once-daily atomoxetine for treating pediatric attention-deficit/hyperactivity disorder: comparison of morning and evening dosing». *Clin Pediatr* 2010; 48: 723-733.
- Blumer JL, Findling RL, Shih WJ, Soubrane C, Reed MD. «Controlled clinical trial of zolpidem for the treatment of insomnia associated with attention-deficit/ hyperactivity disorder in children 6 to 17 years of age». *Pediatrics* 2009 May; 123(5): e770-6.
- Bokkala S, Napalinga K, Pinninti N, Carvalho KS, Valencia I, Legido A, Kothare SV. «Correlates of periodic limb movements of sleep in the pediatric population». *Pediatr Neurol* 2008 Jul; 39(1): 33-9.
- Braam W, Didden R, Maas AP, Korzilius H, Smits MG, Curfs LM. «Melatonin decreases daytime challenging behaviour in persons with intellectual disability and chronic insomnia». *J Intellect Disabil Res* 2010 Jan 1; 54(1): 52-9.

- Braam W, Didden R, Maas AP, Korzilius H, Smits MG, Curfs LM. «Melatonin decreases daytime challenging behaviour in persons with intellectual disability and chronic insomnia». *J Intellect Disabil Res* 2010 Jan 1; 54(1): 52-9.
- Braam W, Smits MG, Didden R, Korzilius H, Van Geijlswijk IM, Curfs LM. «Exogenous melatonin for sleep problems in individuals with intellectual disability: a meta-analysis». *Dev Med Child Neurol* 2009 May; 51(5): 340-9.
- Bradley C. «Characteristics and management of children with behaviour problems associated with brain damage». *Pediatr Clin North Am* 1957; 4: 1049-60.
- Brockmann PE, Urschitz MS, Noehren A, Sokollik C, Schlaud M, Poets CF. «Risk factors and consequences of excessive autonomic activation during sleep in children». *Sleep Breath* 2011 Sep;15(3): 409-16.
- Brook U, Boaz M. «Attention deficit and hyperactivity disorder and learning disabilities (LD): adolescents perspective». *Patient Educ Couns* 2005; 58: 187-91.
- Brown RT, Amler RW, Freeman WS, Perrin JM, Stein MT, Feldman HM, Pierce K, Wolraich ML. American Academy of Pediatrics Committee on Quality Improvement. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. «Treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder: overview of the evidence». *Pediatrics* 2005 Jun; 115(6): e749-57.
- Burgess HJ, Eastman CI. «The dim light melatonin onset following fixed and free sleep schedules». *J Sleep Res* 2005 Sep; 14(3): 229-37.
- Burgess HJ, Wyatt JK, Park M, Fogg LF. «Home Circadian Phase Assessments with Measures of Compliance Yield Accurate Dim Light Melatonin Onsets». *Sleep* 2015 Jun 1; 38(6): 889-97.
- Burgess HJ. «Partial sleep deprivation reduces phase advances to light in humans». *J Biol Rhythms* 2010 Dec; 25(6): 460-8.
- Burke TM, Markwald RR, Chinoy ED, Snider JA, Bessman SC, Jung CM, Wright KP Jr. «Combination of light and melatonin time cues for phase advancing the human circadian clock». *Sleep* 2013 Nov 1; 36(11): 1617-24.
- Busch B, Biederman J, Cohen LG. «Correlates of ADHD among children in pediatric and psychiatric clinics». *Psychiatr Serv* 2002; 53 (9): 1103-1111.
- Bywaters EG. «George Frederic Still (1868-1941): his life and work». *J Med Biogr* 1994 Aug; 2(3): 125-31.

- Calhoun SL, Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Mayes SD, Tsaoussoglou M, Rodriguez-Muñoz A, Bixler EO. «Learning, attention/hyperactivity, and conduct problems as sequelae of excessive daytime sleepiness in a general population study of young children». *Sleep* 2012 May 1; 35(5): 627-32.
- Cardó E, Servera M, Llobera J. «Estimación de la prevalencia del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en población normal de la isla de Mallorca». *Rev Neurol* 2007; 44: 10-14.
- Carrascosa Lezcano, A, et al. «Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta». *An Pediatr (Barc)* 2008; 68: 552-69.
- Carskadon MA, Acebo C, Richardson GS, Tate BA, Seifer R. «An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans». *J Biol Rhythms* 1997 Jun; 12(3): 278-89.
- Carskadon MA, Labyak SE, Acebo C, Seifer R. «Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony». *Neurosci Lett* 1999 Jan 29; 260(2): 129-32.
- Carvalho Bos S, Gomes A, Clemente V, Marques M, Pereira AT, Maia B, Soares MJ, Cabral AS, Macedo A, Gozal D, Azevedo MH. «Sleep and behavioral/emotional problems in children: a population-based study». *Sleep Med* 2009 Jan; 10(1): 66-74.
- Castellanos FX, Lee PP, Sharp W, Jeffries NO, Greenstein DK, Clasen LS, et al. «Developmental trajectories of brain volume abnormalities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *JAMA* 2002; 288: 1740-8.
- Castellanos FX, Tannock R. « Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes ». *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 617-28.
- Chahbouni M, Escames G, López LC, Sevilla B, Doerrier C, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Acuña Castroviejo D. «Melatonin treatment counteracts the hyperoxidative status in erythrocytes of patients suffering from Duchenne muscular dystrophy». *Clin Biochem* 2011 Jul; 44(10-11): 853-8
- Chahbouni M, Escames G, Venegas C, Sevilla B, García JA, López LC, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Acuña Castroviejo D. «Melatonin treatment normalizes plasma pro-inflammatory cytokines and nitrosative/oxidative stress in patients suffering from Duchenne muscular dystrophy». *J Pineal Res* 2010 Apr; 48(3): 282-9.
- Cherkasova MV, Hechtman L. «Neuroimaging in attention-deficit hyperactivity disorder: beyond the frontostriatal circuitry». *Can J Psychiatry* 2009 Oct; 54(10): 651-64.

- Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Panahi P, Pituch KJ, Dahl RE, Guilleminault C. «Inattention, hyperactivity, and symptoms of sleep-disordered breathing». *Pediatrics* 2002 Mar;109(3): 449-56.
- Chervin RD, Archbold KH, Dillon JE, Pituch KJ, Panahi P, Dahl RE, Guilleminault C. «Associations between symptoms of inattention, hyperactivity, restless legs, and periodic leg movements». *Sleep* 2002 Mar 15; 25(2): 213-8.
- Chervin RD, Archbold KH. «Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing». *Sleep* 2001 May 1; 24(3): 313-20.
- Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. «Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems». *Sleep Med* 2000 Feb 1; 1(1): 21-32.
- Chervin RD, Ruzicka DL, Archbold KH, Dillon JE. «Snoring predicts hyperactivity four years later». *Sleep* 2005; (Jul 1) 28(7): 885-90.
- Chervin RD, Weatherly RA, Garetz SL, Ruzicka DL, Giordani BJ, Hodges EK, Dillon JE, Guire KE. «Pediatric sleep questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes». *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; Mar 133(3): 216-22.
- Chess S, Thomas A, Birch HG, Hertzog M. «Implications of a longitudinal study of child development for child psychiatry». *Am J Psychiatry* 1960; 117: 434-441.
- Chevreuil C, Polard E, Gicquel G, Frémaux T, Bentué-Ferrer D. «Pharmacologic treatment of insomnia in children and adolescent psychiatric patients». *Thérapie* 2010 Jan-Feb; 65(1): 1-12.
- Chiang HL, Gau SS, Ni HC, Chiu YN, Shang CY, Wu YY, Lin LY, Tai YM, Soong WT. «Association between symptoms and subtypes of attention-deficit hyperactivity disorder and sleep problems/disorders». *J Sleep Res* 2010 Dec 19; 4: 535-45.
- Choi J, Yoon IY, Kim HW, Chung S, Yoo HJ. «Differences between objective and subjective sleep measures in children with attention deficit hyperactivity disorder». *J Clin Sleep Med* 2010 Dec 15; 6(6): 589-95.
- Claustrat B, Brun J, Chazot G. «The basic physiology and pathophysiology of melatonin». *Sleep Med Rev* 2005 Feb; 9(1): 11-24.
- Clements SD, Peters JE. «Minimal brain dysfunctions in the school-age child. Diagnosis and treatment». *Arch Gen Psychiatry* 1962 Mar; 6: 185-97.

- Coghill DR, Banaschewski T, Lecendreux M, Soutullo C, Zuddas A, Adeyi B, Sorooshian S. «Post hoc analyses of the impact of previous medication on the efficacy of lisdexamfetamine dimesylate in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in a randomized, controlled trial». *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014 Oct 29; 10: 2039-47. .
- Coghill DR, Caballero B, Sorooshian S, Civil R. «A systematic review of the safety of lisdexamfetamine dimesylate». *CNS Drugs* 2014 Jun; 28(6): 497-511.
- Cohen R, Halevy A, Shuper A. «Children's sleep disturbance scale in differentiating neurological disorders». *Pediatr Neurol* 2013 Dec; 49(6): 465-8.
- Cohen-Zion M, Ancoli-Israel S. «Sleep in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a review of naturalistic and stimulant intervention studies». *Sleep Med Rev* 2004 Oct; 8(5): 379-402.
- Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos. «Código de Deontología médica. Guía de ética médica». Organización Médica Colegial de España. Madrid 2011 Julio; [www.cgcom.es](http://www.cgcom.es).
- Conroy DA, Hairston IS, Arnedt JT, Hoffmann RF, Armitage R, Brower KJ. «Dim light melatonin onset in alcohol-dependent men and women compared with healthy controls». *Chronobiol Int* 2012 Feb; 29(1): 35-42.
- Corkum P, Davidson F, Macpherson M. «A framework for the assessment and treatment of sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Pediatr Clin North Am* 2011 Jun; 58(3): 667-83.
- Corkum P, Panton R, Ironside S, Macpherson M, Williams T. «Acute impact of immediate release methylphenidate administered three times a day on sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *J Pediatr Psychol* 2008 May; 33(4): 368-79.
- Corkum P, Tannock R, Moldofsky H, Hogg Johnson S, Humphries T. «Actigraphy and parental ratings of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)». *Sleep* 2001 May 1; 24(3): 303-12.
- Correas Lauffer J, García Blazquez V, Quintero Gutiérrez del Alamo FJ. «Neurobiología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad.» En "*Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) a lo largo de la vida*" de Quintero Gutiérrez del Álamo FJ, Correas Lauffer J, Quintero Lumbreras FJ. Barcelona: Elsevier España SL; 2009. p17-25.
- Cortese S, Brown TE, Corkum P, Gruber R, O'Brien LM, Stein M, Weiss M, Owens J. «Assessment and management of sleep problems in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013 Aug; 52(8): 784-96.



- Cortese S, Faraone SV, Konofal E, Lecendreux M. «Sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of subjective and objective studies». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009 Sep; 48(9): 894-908.
- Cortese S, Holtmann M, Banaschewski T, Buitelaar J, Coghill D, Danckaerts M, et. al. (European ADHD Guidelines Group). «Practitioner Review: Current best practice in the management of adverse events during treatment with ADHD medications in children and adolescents». *J Child Psychol Psychiatry* 2013 Mar; 54(3): 227-246.
- Cortese S, Konofal E, Bernardina BD, Mouren MC, Lecendreux M. «Sleep disturbances and serum ferritin levels in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009 Jul; 18(7): 393-9.
- Cortese S, Konofal E, Dalla Bernardina B, Mouren MC, Lecendreux M. «Does excessive daytime sleepiness contribute to explaining the association between obesity and ADHD symptoms?». *Med Hypotheses* 2008; 70(1): 12-6.
- Cortese S, Konofal E, Yateman N, Mouren MC, Lecendreux M. «Sleep and alertness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of the literature». *Sleep* 2006 Apr; 29(4): 504-11.
- Cortese S, Maffei C, Konofal E, Lecendreux M, Comencini E, Angriman M, et al. «Parent reports of sleep/alertness problems and ADHD symptoms in a sample of obese adolescents». *J Psychosom Res* 2007 Dec; 63(6): 587-90.
- Crowley SJ, Acebo C, Fallone G, Carskadon MA. «Estimating dim light melatonin onset (DLMO) phase in adolescents using summer or school-year sleep/wake schedules». *Sleep* 2006; 29(12): 1632-41.
- Cubero-Millán I, Molina-Carballo A, Machado-Casas I, Fernández-López L, Martínez-Serrano S, Tortosa-Pinto P, et. al. «Methylphenidate ameliorates depressive comorbidity in ADHD children without any modification on differences in serum melatonin concentration between ADHD subtypes». *Int J Mol Sci* 2014 Sep 25; 15(9): 17115-29.
- Culebras, A. «La neurosomnología: vanguardia de la neurología ( Conferencia Barraquer-Lafora)». *Rev Neurol* 1998; 13 (7): 335-349.
- Cunniffe G, Murthy R, Beigi B. «Attention deficit hyperactivity disorder: diagnosis and treatment masking the ophthalmic clinical presentation of a pineal gland tumour in a teenager». *Int Ophthalmol* 2010 Dec; 30(6): 727-30.

- Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General Fortaleza, Brasil octubre 2013.
- Danilenko KV, Cajochen C, Wirz-Justice A. «Is sleep per se a zeitgeber in humans?». *J Biol Rhythms* 2003 Apr; 18(2): 170-8.
- Daviss WB, Patel NC, Robb AS, McDermott MP, Bukstein OG, Pelham WE Jr, et. al. «Clonidine for attention-deficit/hyperactivity disorder: II. ECG changes and adverse events analysis». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008; 47: 189-198.
- Denkla MB. «Trastornos del aprendizaje y trastornos por déficit de atención con hiperactividad en adultos: Superposición con la disfunción ejecutiva». En "*Trastornos por déficit de atención y sus comorbilidades en niños, adolescentes y adultos*" de Brown TE. Barcelona: Elsevier-Masson; 2003.
- Dewan K, Benloucif S, Reid K, Wolfe LF, Zee PC. «Light-induced changes of the circadian clock of humans: increasing duration is more effective than increasing light intensity». *Sleep* 2011 May 1; 34(5): 593-9.
- Diethelm K, Libuda L, Bolzenius K, Griefahn B, Buyken AE, Remer T. «Longitudinal associations between endogenous melatonin production and reported sleep duration from childhood to early adulthood». *Horm Res Paediatr* 2010; 74(6): 390-8.
- Dodig-Curković K, Dovhanj J, Curković M, Dodig-Radić J, Degmečić D. «The role of zinc in the treatment of hyperactivity disorder in children». *Acta Med Croatica* 2009 Oct; 63(4): 307-13.
- Domínguez-Ortega L, de Vicente-Colomina A. «Attention deficit-hyperactivity disorder and sleep disorders». *Med Clin (Barc)* 2006 Apr 8; 126(13): 500-6.
- Dopheide JA, Pliszka SR. «Attention-deficit-hyperactivity disorder: an update». *Pharmacotherapy* 2009 Jun; 29(6): 656-79.
- Douglas V.I. «Stop, look and listen: the problem of sustained attention and impulse control in hyperactive and normal children». *Canadian Journal of Behavioural Science* 1972; 4:258-82.
- Drake CL, Belcher R, Howard R, Roth T, Levin AM, Gumenyuk V. «Length polymorphism in the Period 3 gene is associated with sleepiness and maladaptive circadian phase in night-shift workers». *J Sleep Res* 2015 Jun; 24(3): 254-61.
- Dwivedi KN, Banhatti RG. «Attention deficit/hyperactivity disorder and ethnicity». *Arch Dis Child* 2005 Feb; 90 Suppl 1: i10-2.

- Dyken ME, Lin-Dyken DC, Yamada T. «Diagnosing rhythmic movement disorder with video-polysomnography». *Pediatr Neurol* 1997; 16: 37-41.
- Eastman CI, Martin SK, Hebert M. «Failure of extraocular light to facilitate circadian rhythm reentrainment in humans». *Chronobiol Int* 2000 Nov; 17(6): 807-26.
- Eastman CI, Molina TA, Dziepak ME, Smith MR. «Blacks (African Americans) have shorter free-running circadian periods than whites (Caucasian Americans)». *Chronobiol Int* 2012 Oct; 29(8): 1072-7.
- Efron D, Lycett K, Sciberras E. «Use of sleep medication in children with ADHD». *Sleep Med* 2014 Apr; 15(4): 472-5.
- Eisenberg L. «Progress in neuropsychiatry». *J Pediatr* 1957 Sep; 51(3): 334-49.
- Elia J, Takeda T, Deberardinis R, Burke J, Accardo J, Ambrosini PJ, et. al. «Nocturnal enuresis: a suggestive endophenotype marker for a subgroup of inattentive attention-deficit/hyperactivity disorder». *J Pediatr* 2009 Aug; 155(2): 239-44.
- Elkhayat HA, Hassanein SM, Tomoum HY, Abd-Elhamid IA, Asaad T, Elwakkad AS. «Melatonin and sleep-related problems in children with intractable epilepsy». *Pediatr Neurol* 2010 Apr; 42(4): 249-54.
- Elkum, N. «Modelling biological rhythms in failure time data». *Journal of Circadian Rhythms* 2006; 7: 4-14.
- Emond V, Joyal C, Poissant H. «Structural and functional neuroanatomy of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)». *Encephale* 2009 Apr; 35(2): 107-14.
- Escames G., Acuña-Castroviejo D. «Melatonina, análogos sintéticos y el ritmo sueño/vigilia». *Rev Neurol* 2009; 48(5): 245-254.
- Etchepareborda MC, Mulas F, Gandia R, Abad-Mas L, Moreno F, Díaz-Lucero A. «Techniques for the functional evaluation of neurodevelopmental disorders». *Rev Neurol* 2006 Feb 13; 42 Suppl 2: S71-81.
- Faraone SV, Glatt SJ, Bukstein OG, Lopez FA, Arnold LE, Findling RL. «Effects of once-daily oral and transdermal methylphenidate on sleep behavior of children with ADHD». *J Atten Disord* 2009 Jan; 12(4): 308-15.
- Faraone SV, Glatt SJ. «Effects of extended-release guanfacine on ADHD symptoms and sedation-related adverse events in children with ADHD». *J Atten Disord* 2010; 13: 532-538.

- Faraone SV, Sergeant J, Gillberg C, Biederman J. «The worldwide prevalence of ADHD: is it an American condition?». *World Psychiatry* 2003 Jun; 2(2): 104-13.
- Feldman HM, Blum NJ, Gahman AE, Shults J; DBPNet Steering Committee. «Diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder by developmental pediatricians in academic centers: A DBPNet study». *Acad Pediatr* 2015 May-Jun; 15(3): 282-8
- Felt BT, Biermann B, Christner JG, Kochhar P, Harrison RV. «Diagnosis and management of ADHD in children». *Am Fam Physician* 2014 Oct 1; 90(7): 456-64.
- Figueiro MG, Rea MS. «Lack of short-wavelength light during the school day delays dim light melatonin onset (DLMO) in middle school students». *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31(1): 92-6.
- Figueiro MG, Rea MS. «Preliminary evidence that light through the eyelids can suppress melatonin and phase shift dim light melatonin onset». *BMC Res Notes* 2012 May 7; 5: 221.
- Fisher-Irwin Test. «A method for testing the null hypothesis in an experiment with quantal response». McGraw-Hill Dictionary of Scientific & Technical Terms, 6E, Copyright © 2003 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Fiske VM, Huppert LC. «Melatonin action on pineal varies with photoperiod». *Science* 1968 Oct 11; 162(850): 279.
- Fliers EA, Buitelaar JK, Maras A, Bul K, Höhle E, Faraone SV, Franke B, Rommelse NN. «ADHD is a risk factor for overweight and obesity in children». *J Dev Behav Pediatr* 2013 Oct; 34(8): 566-74.
- Fornaro M, Prestia D, Colicchio S, Perugi G. «A systematic, updated review on the antidepressant agomelatine focusing on its melatonergic modulation». *Curr Neuropharmacol* 2010 Sep; 8(3): 287-304.
- Froehlich TE, Lanphear BP. «Prevalence, recognition, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in a national sample of US children». *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (9): 857-864.
- Galland BC, Tripp EG, Gray A, Taylor BJ. «Apnea-hypopnea indices and snoring in children diagnosed with ADHD: a matched case-control study». *Sleep Breath* 2011 Sep; 15(3): 455-62
- Galland BC, Tripp EG, Taylor BJ. «The sleep of children with attention deficit hyperactivity disorder on and off methylphenidate: a matched case-control study». *J Sleep Res* 2010 Jun; 19(2): 366-73.

- García JJ, Reiter RJ, Guerrero JM, Escames G, Yu BP, Oh CS, Muñoz-Hoyos A. «Melatonin prevents changes in microsomal membrane fluidity during induced lipid peroxidation». *FEBS Lett* 1997 May 26; 408(3): 297-300.
- Garcia-Borreguero D, Serrano C, Larrosa O, Granizo JJ. «Circadian effects of dopaminergic treatment in restless legs syndrome». *Sleep Med* 2004 Jul; 5(4): 413-20.
- Gau SS. «Prevalence of sleep problems and their association with inattention/hyperactivity among children aged 6-15 in Taiwan». *J Sleep Res* 2006 Dec; 15(4): 403-14.
- Gau SS, Chiang HL. «Sleep problems and disorders among adolescents with persistent and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorders». *Sleep* 2009 May; 32(5): 671-9.
- Gaultney JF, Terrell DF, Gingras JL. «Parent-reported periodic limb movement, sleep disordered breathing, bedtime resistance behaviors, and ADHD». *Behav Sleep Med* 2005; 3(1): 32-43.
- Ghanizadeh A. «ADHD, bruxism and psychiatric disorders: does bruxism increase the chance of a comorbid psychiatric disorder in children with ADHD and their parents?». *Sleep Breath* 2008 Nov; 12(4): 375-80.
- Giblin JM, Strobel AL. «Effect of Lisdexamfetamine Dimesylate on Sleep in Children With ADHD». *J Atten Disord* 2011 Aug; 15(6): 491-8
- Golan N, Shahar E, Ravid S, Pillar G. «Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder». *Sleep* 2004 Mar 15; 27(2): 261-6.
- Gomes AA, Parchão C, Almeida A, Clemente V, Pinto de Azevedo MH. «Sleep-wake patterns reported by parents in hyperactive children diagnosed according to ICD-10, as compared to paired controls». *Child Psychiatry Hum Dev* 2014 Oct; 45(5): 533-43.
- Gompper B, Bromundt V, Orgül S, Flammer J, Kräuchi K. «Phase relationship between skin temperature and sleep-wake rhythms in women with vascular dysregulation and controls under real-life conditions». *Chronobiol Int* 2010 Oct; 27(9-10): 1778-96.
- «Good laboratory practice (GLP): quality practices for regulated non-clinical research and development - 2nd ed». World Health Organization on behalf of the Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases 2009.
- Goraya JS, Cruz M, Valencia I, Kaleyias J, Khurana DS, Hardison HH, Marks H, Legido A, Kothare SV. «Sleep study abnormalities in children with attention deficit hyperactivity disorder». *Pediatr Neurol* 2009 Jan; 40(1): 42-6.

- Gottlieb DJ, Vezina RM, Chase C, Lesko SM, Heeren TC, Weese-Mayer DE, et.al. «Symptoms of sleep-disordered breathing in 5-year-old children are associated with sleepiness and problem behaviors». *Pediatrics* 2003 Oct; 112(4): 870-7.
- Gozal D, Pope DW Jr. «Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years». *Pediatrics* 2001 Jun; 107(6): 1394-9.
- Gozal D. «CrossTalk proposal: the intermittent hypoxia attending severe obstructive sleep apnoea does lead to alterations in brain structure and function». *J Physiol* 2013 Jan 15; 591(Pt 2): 379-81.
- Gruber R, Fontil L, Bergmame L, Wiebe ST, Amsel R, Frenette S, Carrier J. «Contributions of circadian tendencies and behavioral problems to sleep onset problems of children with ADHD». *BMC Psychiatry* 2012 Nov 28; 12: 212.
- Gruber R, Sadeh A, Raviv A. «Instability of sleep patterns in children with attention-deficit hyperactivity disorder». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000; 39: 495-501.
- Gumenyuk V, Belcher R, Drake CL, Roth T. «Differential sleep, sleepiness, and neurophysiology in the insomnia phenotypes of shift work disorder». *Sleep* 2015 Jan 1; 38(1): 119-26.
- Gumenyuk V, Howard R, Roth T, Korzyukov O, Drake CL. «Sleep loss, circadian mismatch, and abnormalities in reorienting of attention in night workers with shift work disorder». *Sleep* 2014 Mar 1; 37(3): 545-56.
- Gumenyuk V, Roth T, Drake CL. «Circadian phase, sleepiness, and light exposure assessment in night workers with and without shift work disorder». *Chronobiol Int* 2012 Aug; 29(7): 928-36.
- Hadley AJ, Rantle CM, Buckingham JC. «Thymulin stimulates corticotrophin release and cyclic nucleotide formation in the rat anterior pituitary gland». *Neuroimmunomodulation* 1997 Mar-Apr; 4(2): 62-9.
- Hansen BH, Skirbekk B, Oerbeck B, Richter J, Kristensen H. «Comparison of sleep problems in children with anxiety and attention». *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011 Jun; 20(6): 321-30.
- Hardeland R, Pandi-Perumal SR, Cardinali DP. «Melatonin». *Int J Biochem Cell Biol* 2006 Mar; 38(3): 313-6.
- Hardeland R. «Antioxidative protection by melatonin: multiplicity of mechanisms from radical detoxification to radical avoidance». *Endocrine* 2005 Jul; 27(2): 119-30.

- Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, Spence DW, Brown GM, Pandi-Perumal SR. «Melatonin- A pleiotropic, orchestrating regulator molecule ». *Progress in Neurobiology* 2011 March; 93(3): 350-384
- Hässler F, Dück A, Reis O, Buchmann J. «Alternative agents used in ADHD». *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2009 Jan; 37(1): 13-24.
- Hätönen T, Laakso ML, Heiskala H, Alila-Johansson A, Sainio K, Santavuori P. «Bright light suppresses melatonin in blind patients with neuronal ceroid-lipofuscinoses». *Neurology* 1998 May; 50(5): 1445-50.
- Hatzinger M, Brand S, Perren S, Stadelmann S, von Wyl A, von Klitzing K, Holsboer-Trachsler E. «Sleep actigraphy pattern and behavioral/emotional difficulties in kindergarten children: association with hypothalamic-pituitary-adrenocortical (HPA) activity». *J Psychiatr Res* 2010 Mar; 44(4): 253-61.
- Heidbreder R. «ADHD symptomatology is best conceptualized as a spectrum: a dimensional versus unitary approach to diagnosis». *Atten Defic Hyperact Disord* 2015 Dec; 7(4): 249-69
- Herman JH. «Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Sleep in Children». *Sleep Med Clin* 2015 Jun; 10(2): 143-9.
- Herrera M, Valencia I, Grant M, Metroka D, Chialastri A, Kothare SV. «Bruxism in children: effect on sleep architecture and daytime cognitive performance and behavior». *Sleep* 2006 Sep; 29(9): 1143-8.
- Herxheimer A, Petrie KJ. «Melatonin for the prevention and treatment of jet lag». *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (2): CD001520.
- Hiscock H, Sciberras E, Mensah F, Gerner B, Efron D, Khano S, Oberklaid F. «Impact of a behavioural sleep intervention on symptoms and sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder, and parental mental health: randomised controlled trial». *BMJ* 2015 Jan 20; 350: h68.
- Hjälmsås K. «Desmopressin treatment: current status». *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1999; 202: 70-2.
- Hodgkins P, Sasané R, Meijer WM. «Pharmacologic treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children: incidence, prevalence, and treatment patterns in the Netherlands». *Clin Ther* 2011 Feb; 33(2): 188-203.
- Hoebert M, van der Heijden KB, van Geijlswijk IM, Smits MG. «Long-term follow-up of melatonin treatment in children with ADHD and chronic sleep onset insomnia». *J Pineal Res* 2009 Aug; 47(1): 1-7.

- Hoffman RA, Reiter RJ. «Pineal gland: influence on gonads of male hamsters». *Science* 1965 Jun 18; 148: 1609-11.
- Holmgren U. «On the caudal neurosecretory system of the eel, *Anguilla rostrata*.» *Anat Rec* 1959 Sep; 135: 51-9.
- Horowitz TS, Cade BE, Wolfe JM, Czeisler CA. «Efficacy of bright light and sleep/darkness scheduling in alleviating circadian maladaptation to night work». *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001 Aug; 281(2): E384-91.
- Huang YS, Chen NH, Li HY, Wu YY, Chao CC, Guilleminault C. «Sleep disorders in Taiwanese children with attention deficit/hyperactivity disorder». *J Sleep Res* 2004 Sep; 13(3): 269-77.
- Huang YS, Tsai MH, Guilleminault C. «Pharmacological treatment of ADHD and the short and long term effects on sleep». *Curr Pharm Des* 2011; 17(15): 1450-8.
- Hvolby A, Jørgensen J, Bilenberg N. «Actigraphic and parental reports of sleep difficulties in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008 Apr; 162(4): 323-9.
- Hvolby A, Jørgensen J, Bilenberg N. «Parental rating of sleep in children with attention deficit/hyperactivity disorder». *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009 Jul; 18(7): 429-38.
- Hvolby A. «Associations of sleep disturbance with ADHD: implications for treatment». *Atten Defic Hyperact Disord* 2015 Mar; 7(1): 1-18.
- Illnerová H, Vaněček J. «Regulation of the circadian rhythm in pineal melatonin production». *Physiol Bohemoslov* 1985; 34 Suppl: 57-61.
- Ironside S, Davidson F, Corkum P. «Circadian motor activity affected by stimulant medication in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *J Sleep Res* 2010 Dec; 19(4): 546-51.
- Ivanenko A, Crabtree VM, O'Brien LM, Gozal D. «Sleep complaints and psychiatric symptoms in children evaluated at a pediatric mental health clinic». *J Clin Sleep Med* 2006 Jan 15; 2(1): 42-8.
- J.Paquereau. «Physiology of normal sleep». *Rev Prat* 2007 Sep 30; 57(14): 1529-41.
- Jaldo-Alba F, Muñoz-Hoyos A, Molina-Carballo A, Molina-Font JA, Acuña-Castroviejo D. «Light deprivation increases plasma levels of melatonin during the first 72 h of life in human infants». *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993 Nov; 129(5): 442-5.



- Javelot H, Glay-Ribau C, Ligier F, Weiner L, Didelot N, Messaoudi M, Socha M, Body-Lawson F, Kabuth B. «Methylphenidate-risperidone combination in child psychiatry: A retrospective analysis of 44 cases». *Ann Pharm Fr* 2014 May; 72(3): 164-77.
- Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC, Lenora N, Newcorn JH, Abikoff HB, et. al. «ADHD comorbidity findings from the MTA study: comparing comorbid subgroups.» *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001 Feb; 40(2): 147-58.
- Jepsen JR, Fagerlund B, Mortensen EL. «Do attention deficits influence IQ assessment in children and adolescents with ADHD? ». *J Atten Disord* 2009 May; 12(6): 551-62.
- Kadesjo B, Gillberg C. «The comorbidity of ADHD in the general population of Swedish school-age children». *J Child Psychol Psychiatr* 2001; 42: 487-92.
- Kaye JD, Palmer LS. «Characterization and management of voiding dysfunction in children with attention deficit hyperactivity disorder». *Urology* 2010 Jul; 76(1): 220-4.
- Keijzer H, Smits MG, Duffy JF, Curfs LM. «Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders». *Sleep Med Rev* 2014 Aug; 18(4): 333-9.
- Keijzer H, Smits MG, Peeters T, Looman CW, Endenburg SC, Gunnewiek JM. «Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders». *Clin Chim Acta* 2011 Aug 17; 412(17-18): 1616-20.
- Kheirandish-Gozal L, McManus CJ, Kellermann GH, Samiei A, Gozal D. «Urinary neurotransmitters are selectively altered in children with obstructive sleep apnea and predict cognitive morbidity». *Chest* 2013 Jun; 143(6): 1576-83.
- Kirov R, Pillar G, Rothenberger A. «REM-sleep changes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: methodologic and neurobiologic considerations». *Sleep* 2004 Sep 15; 27(6): 1215.
- Kirov R, Uebel H, Albrecht B, Banaschewski T, Yordanova J, Rothenberger A. «Attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) and adaptation night as determinants of sleep patterns in children». *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2012 Dec; 21(12): 681-90.
- Klein DC, Moore RY, Reppert SM. «*The suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*». New York: Oxford University Press; 1991.
- Klerman EB. «Clinical aspects of human circadian rhythms». *J Biol Rhythms*. 2005 Aug; 20(4): 375-86.

- Kollins SH, Jain R, Brams M, Segal S, Findling RL, Wigal SB, Khayrallah M. «Clonidine extended-release tablets as add-on therapy to psychostimulants in children and adolescents with ADHD». *Pediatrics* 2011; 127: e1406-e1413.
- Konofal E, Lecendreux M, Cortese S. «Sleep and ADHD». *Sleep Med* 2010 Aug; 11(7): 652-8.
- Konofal E, Zhao W, Laouénan C, Lecendreux M, Kaguelidou F, Benadjaoud L, Mentré F, Jacqz-Aigrain E. «Pilot Phase II study of mazindol in children with attention deficit/hyperactivity disorder». *Drug Des Devel Ther* 2014 Dec 1; 8: 2321-32.
- Konrad K, Eickhoff SB. «Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder». *Hum Brain Mapp* 2010 Jun; 31(6): 904-16.
- Krain AL, Castellanos FX. «Brain development and ADHD». *Clin Psychol Rev* 2006; 26: 433-44.
- Laberge L, Tremblay RE, Vitaro F, Montplaisir J. «Development of parasomnias from childhood to early adolescence». *Pediatrics* 2000 Jul; 106(1 Pt 1): 67-74.
- Lahti TA, Partonen T. «CREM mutations and ADHD symptoms». *Med Hypotheses* 2009 May; 72(5): 544-5.
- Langberg JM, Dvorsky MR, Becker SP, Molitor SJ. «The impact of daytime sleepiness on the school performance of college students with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a prospective longitudinal study». *J Sleep Res* 2014 Jun; 23(3): 318-25.
- Langberg JM, Dvorsky MR, Marshall S, Evans SW. «Clinical implications of daytime sleepiness for the academic performance of middle school-aged adolescents with attention deficit hyperactivity disorder». *J Sleep Res* 2013 Oct; 22(5): 542-8.
- Larzelere MM, Campbell JS, Robertson M. «Complementary and alternative medicine usage for behavioral health indications». *Prim Care* 2010 Jun; 37(2): 213-36.
- Laufer MW, Denhoff E. «Hyperkinetic behavior syndrome in children». *J Pediatr* 1957 Apr; 50(4): 463-74.
- Lavialle M, Champeil-Potokar G, Alessandri JM, Balasse L, Guesnet P, Papillon C, e. al. «An (n-3) polyunsaturated fatty acid-deficient diet disturbs daily locomotor activity, melatonin rhythm, and striatal dopamine in Syrian hamsters». *J Nutr* 2008 Sep; 138(9): 1719-24.
- Lavialle M, Denis I, Guesnet P, Vancassel S. «Involvement of omega-3 fatty acids in emotional responses and hyperactive symptoms». *J Nutr Biochem* 2010 Oct; 21(10): 899-905.

- LeBourgeois MK, Avis K, Mixon M, Olmi J, Harsh J. «Snoring, sleep quality, and sleepiness across attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes». *Sleep* 2004 May 1; 27(3): 520-5.
- Lecendreux M, Konofal E, Bouvard M, Falissard B, Mouren-Siméoni MC. «Sleep and alertness in children with ADHD». *J Child Psychol Psychiatry* 2000 Sep; 41(6): 803-12.
- Lecendreux M, Konofal E. «Sleep and vigilance in hyperactive children». *Rev Prat* 2002: Nov 15; 52(18): 2002-4.
- Lee HK, Jeong JH, Kim NY, Park MH, Kim TW, Seo HJ, Lim HK, Hong SC, Han JH. «Sleep and cognitive problems in patients with attention-deficit hyperactivity disorder». *Neuropsychiatr Dis Treat* 2014 Sep 17; 10: 1799-805.
- Lee SH, Seo WS, Sung HM, Choi TY, Kim SY, Choi SJ, Koo BH, Lee JH. «Effect of methylphenidate on sleep parameters in children with ADHD». *Psychiatry Investig* 2012 Dec; 9(4): 384-90.
- Leibson CL, Katusic SK, Barbaresi WJ, Ransom J, O'Brien PC, Leibson CL, et. al. «Use and costs of medical care for children and adolescents with and without attentiondeficit/hyperactivity disorder». *JAMA* 2001; 285: 60-66.
- Lerner AB, Lerner MR. «Congenital and hereditary disturbances of pigmentation». *Bibl Paediatr* 1958; 14(66): 308-13.
- Lerner AB, Nordlund JJ. «Melatonin: clinical pharmacology». *J Neural Transm Suppl* 1978; 13: 339-47.
- Lewy AJ. «The dim light melatonin onset, melatonin assays and biological rhythm research in humans». *Biol Signals Recept* 1999 Jan-Apr; 8(1-2): 79-83.
- Lewy AJ, Ahmed S, Sack RL. «Phase shifting the human circadian clock using melatonin». *Behav Brain Res* 1996; 73(1-2): 131-4.
- Lewy AJ, Cutler NL, Sack RL. «The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position». *J Biol Rhythms* 1999 Jun; 14(3): 227-36.
- Lewy AJ, Emens J, Jackman A, Yuhas K. «Circadian uses of melatonin in humans». *Chronobiol Int* 2006; 23(1-2): 403-12.
- Lewy AJ, Emens JS, Songer JB, Sims N, Laurie AL, Fiala SC, Buti AL. «Winter Depression: Integrating mood, circadian rhythms, and the sleep/wake and light/dark cycles into a bio-psycho-social-environmental model». *Sleep Med Clin* 2009 Jun 1; 4(2): 285-299.
- Lewy AJ, Rough JN, Songer JB, Mishra N, Yuhas K, Emens JS. «The phase shift hypothesis for the circadian component of winter depression». *Dialogues Clin Neurosci* 2007; 9(3): 291-300.

- Lewy AJ, Sack RL. «The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position». *Chronobiol Int* 1989; 6(1): 93-102.
- Lewy AJ. «Melatonin and human chronobiology». *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007; 72: 623-36. .
- Li L, Ren J, Shi L, Jin X, Yan C, Jiang F, Shen X, Li S. «Frequent nocturnal awakening in children: prevalence, risk factors, and associations with subjective sleep perception and daytime sleepiness». *BMC Psychiatry* 2014; 14: 204.
- Li S, Jin X, Yan C, Wu S, Jiang F, Shen X. «Sleep problems in chinese school-aged children with a parent-reported history of ADHD». *J Atten Disord* 2009 Jul; 13(1): 18-26.
- Llinás R, Ribary U. « Consciousness and the brain. The thalamocortical dialogue in health and disease». *Ann N Y Acad Sci* 2001; 929: 166-75.
- Loo SK, Barkley RA. «Clinical utility of EEG in attention deficit hyperactivity disorder». *Appl Neuropsychol* 2005; 12(2): 64-76.
- Lundahl A, Nelson TD. «Attention deficit hyperactivity disorder symptomatology and pediatric obesity: Psychopathology or sleep deprivation?». *J Health Psychol.* 2014 Aug 19. pii: 1359105314544991. [Epub ahead of print].
- Lycett K, Mensah FK, Hiscock H, Sciberras E. «A prospective study of sleep problems in children with ADHD». *Sleep Med* 2014 Nov; 15(11): 1354-61.
- Lycett K, Sciberras E, Mensah FK, Gulenc A, Hiscock H. «Behavioural sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): protocol for a prospective cohort study». *BMJ Open* 2014 Feb 12; 4(2): e004070.
- Lycett K, Sciberras E, Mensah FK, Hiscock H. «Behavioral sleep problems and internalizing and externalizing comorbidities in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015 Jan; 24(1): 31-40.
- Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. «The effects of L-theanine (Suntheanine®) on objective sleep quality in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial». *Altern Med Rev* 2011 Dec; 16(4): 348-54.
- Malki GA, Zawawi KH, Melis M, Hughes CV. «Prevalence of bruxism in children receiving treatment for attention deficit hyperactivity disorder: a pilot study». *J Clin Pediatr Dent* 2004; 29(1): 63-7.
- Martinez-Carpio P. «General introduction to clinical Chronobiology and the therapeutic manipulation of biological rhythms». En *Medicina Clínica nº 10*, p230-235. Barcelona; 2004.

- Maski KP. «Sleep-Dependent Memory Consolidation in Children». *Semin Pediatr Neurol* 2015 Jun; 22(2): 130-4.
- Matsuoka M, Nagamitsu S, Iwasaki M, Iemura A, Yamashita Y, Maeda M, Kitani S. «High incidence of sleep problems in children with developmental disorders: Results of a questionnaire survey in a Japanese elementary school». *Brain Dev* 2014 Jan; 36(1): 35-44.
- Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, Vgontzas AN, Mahr F, Hillwig-Garcia J, et. al. «ADHD subtypes and comorbid anxiety, depression, and oppositional-defiant disorder: differences in sleep problems». *J Pediatr Psychol* 2009 Apr; 34(3): 328-37.
- Mayes SD, Calhoun SL, Bixler EO, Vgontzas AN. «Nonsignificance of sleep relative to IQ and neuropsychological scores in predicting academic achievement». *J Dev Behav Pediatr* 2008 Jun; 29(3): 206-12.
- Mazza M, Faia V, Paciello N, Della Marca G, Mazza S. «Sleep disorders in childhood: a review». *Clin Ter* 2002 May-Jun; 153(3):189-93.
- Meliska CJ, Martínez LF, López AM, Sorenson DL, Nowakowski S, Parry BL. «Relationship of morningness-eveningness questionnaire score to melatonin and sleep timing, body mass index and atypical depressive symptoms in peri- and post-menopausal women». *Psychiatry Res* 2011 Jun 30; 188(1): 88-95.
- Meltzer LJ, Johnson C, Crosette J, Ramos M, Mindell JA. «Prevalence of diagnosed sleep disorders in pediatric primary care practices». *Pediatrics* 2010 Jun; 125(6): e1410-8.
- Mendhekar D, Lohia D. «Worsening of bruxism with atomoxetine: a case report». *World J Biol Psychiatry* 2009; 10(4 Pt 2): 671-2.
- Mendhekar DN, Andrade C. «Bruxism arising during monotherapy with methylphenidate». *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008 Oct; 18(5): 537-8.
- Miano S, Donfrancesco R, Bruni O, Ferri R, Galiffa S, Pagani J, Montemitro E, Kheirandish L, Gozal D, Pia Villa M. «NREM sleep instability is reduced in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Sleep* 2006 Jun 1; 29(6): 797-803.
- Miano S, Ferri R. «Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders». *Paediatr Drugs* 2010 Apr 1; 12(2): 75-84.
- Miano S, Paolino MC, Urbano A, Parisi P, Massolo AC, Castaldo R, Villa MP. «Neurocognitive assessment and sleep analysis in children with sleep-disordered breathing». *Clin Neurophysiol* 2011 Feb; 122(2): 311-9.

- Miano S, Parisi P, Villa MP. «The sleep phenotypes of attention deficit hyperactivity disorder: the role of arousal during sleep and implications for treatment». *Med Hypotheses* 2012 Aug; 79(2): 147-53.
- Micic G, Lovato N, Gradisar M, Burgess HJ, Ferguson SA, Kennaway DJ, Lack L. «Nocturnal Melatonin Profiles in Patients with Delayed Sleep-Wake Phase Disorder and Control Sleepers». *J Biol Rhythms* 2015 Oct; 30(5): 437-48.
- Milich R, Widiger TA. «Differential diagnosis of attention deficit and conduct disorders using conditional probabilities». *J Consult Clin Psychol* 1987; 55: 762-7.
- Millá-Romero MG, Mulas F. «Interdisciplinary diagnosis in early attention». *Rev Neurol* 2002 Feb; 34 Suppl 1: S139-43.
- Miranda-Casas A, Jarque S, Soriano M. «Trastorno de hiperactividad con déficit de atención: polemicas actuales acerca de su definición, epidemiología, bases etiológicas y aproximaciones a la intervención.» En "*Trastorno por déficit de atención con hiperactividad*", de Mulas F. Barcelona: Viguera Editores SL; 2004. p3-18.
- Mirsky AF, Anthony BJ, Duncan CC, Ahearn MB, Kellam SG. «Analysis of the elements of attention: a neuropsychological approach». *Neuropsychol Rev* 1991 Jun; 2(2): 109-45.
- Mohammadi MR, Mostafavi SA, Keshavarz SA, Eshraghian MR, Hosseinzadeh P. «Melatonin effects in methylphenidate treated children with attention deficit hyperactivity disorder: a randomized double blind clinical trial». *Iran J Psychiatry* 2012 Spring; 7(2): 87-92.
- Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A, Sánchez Forte M, Uberos Fernández J, Moreno Madrid F, Acuña Castroviejo D. «Melatonin increases following convulsive seizures may be related to its anticonvulsant properties at physiological concentrations». *Neuropediatrics* 2007 Jun; 38(3): 122-5.
- Moreau V, Rouleau N, Morin CM. «Sleep, attention, and executive functioning in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Arch Clin Neuropsychol* 2013 Nov; 28(7): 692-9.
- Morin LP, Allen CN. «The circadian visual system, 2005». *Brain Res Rev* 2006 Jun; 51(1): 1-60.
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, *et al* «Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders». An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep* 2007 Nov; 30(11): 1445-59.
- Mostafavi SA, Mohammadi MR, Hosseinzadeh P, Eshraghian MR, Akhondzadeh S, Hosseinzadeh-Attar MJ, *et. al*. «Dietary intake, growth and development of children with ADHD in a

- randomized clinical trial of Ritalin and Melatonin co-administration: Through circadian cycle modification or appetite enhancement?». *Iran J Psychiatry* 2012 Summer; 7(3): 114-9.
- Mulas F, Etchepareborda MC, Abad-Mas L, Díaz-Lucero A, Hernández S, de la Osa A, *et al*. «Neuropsychological disorders in teenagers with attention deficit hyperactivity disorder». *Rev Neurol* 2006 Oct 10; 43 Suppl 1: S71-81.
- Mulas F, Mattos L, de la Osa-Langreo A, Gandía R. «Attention deficit hyperactivity disorder: in favour of the organic origin». *Rev Neurol* 2007 May 21; 44 Suppl 3: S47-9.
- Mulas F, Mattos L, Hernández-Muela S, Gandía R. «Attention deficit hyperactivity disorder therapy update: extended-release methylphenidate». *Rev Neurol* 2005 Jan 15; 40 Suppl 1: S49-55.
- Mullick MS, Goodman R. «The prevalence of psychiatric disorders among 5-10 year olds in rural, urban and slum areas in Bangladesh: an exploratory study». *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005 Aug; 40(8): 663-71.
- Muñoz Hoyos A, Bonillo Perales A, Avila Villegas R, González Ripoll M, Uberos J, Florido Navío J, Molina Carballo A. «Melatonin levels during the first week of life and their relation with the antioxidant response in the perinatal period». *Neonatology* 2007; 92(3): 209-16.
- Muñoz Hoyos A, Jaldo Alba F, Molina Carballo A, Rodríguez Cabezas T, Molina Font JA, Acuña Castroviejo D. «Absence of plasma melatonin circadian rhythm during the first 72 hours of life in human infants». *J Clin Endocrinol Metab* 1993 Sep; 77(3): 699-703.
- Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Uberos J, Contreras Chova F, Del Carmen Augustin Morales M, Ruiz Alba M, Galdó Muñoz G. «Serum melatonin concentration in the child with non-organic failure to thrive: comparison with other types of stress». *J Biol Regul Homeost Agents* 2009 Jan-Mar; 23(1): 15-22.
- Muñoz Hoyos A, Rodríguez Cabezas T, Molina Carballo A, Martínez Sempere JJ, Ruiz Cosano C, Acuña Castroviejo D. «Melatonin concentration in the umbilical artery and vein in human preterm and term neonates and neonates with acute fetal distress». *J Pineal Res* 1992 Nov; 13(4): 184-91.
- Murcia García J, Muñoz Hoyos A, Molina Carballo A, Fernández García JM, Narbona López E, Uberos Fernández J. «Puberty and melatonin». *An Esp Pediatr* 2002 Aug; 57(2): 121-6.
- Nagtegaal E, Peeters T, Swart W, Smits M, Kerkhof G, van der Meer G. «Correlation between concentrations of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome». *Ther Drug Monit* 1998 Apr; 20(2): 181-3.

- Nagtegaal JE, Kerkhof GA, Smits MG, Swart AC, Van Der Meer YG. «Delayed sleep phase syndrome: A placebo-controlled cross-over study on the effects of melatonin administered five hours before the individual dim light melatonin onset». *J Sleep Res* 1998 Jun; 7(2): 135-43.
- Nakatani M, Okada S, Shimizu S, Mohri I, Ohno Y, Taniike M, Makikawa M. «Body movement analysis during sleep for children with ADHD using video image processing» *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2013: 6389-92.
- Narbona J. «Alta prevalencia del TDAH: ¿niños trastornados o sociedad maltrecha?». *Rev Neurol* 2001; 32: 229-31.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). «*Methylphenidate, atomoxetine and dexamfetamine for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents*». London: Review of Technology Appraisal 13; 2006.
- Neale BM, Medland SE, Ripke S, Asherson P, Franke B, Lesch KP, Faraone SV, et al. Psychiatric GWAS Consortium: ADHD Subgroup. «Meta-analysis of genome-wide association studies of attention-deficit/hyperactivity disorder». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010 Sep; 49(9): 884-97.
- Nevéus T, Cnattingius S, Olsson U, Hetta J. «Sleep habits and sleep problems among a community sample of schoolchildren». *Acta Paediatr* 2001 Dec; 90(12): 1450-5.
- Nevsimalova S, Prihodova I, Kemlink D, Skibova J. «Childhood parasomnia--a disorder of sleep maturation?». *Eur J Paediatr Neurol* 2013 Nov; 17(6): 615-9.
- Niederhofer H. «Agomelatine treatment with adolescents with ADHD». *J Atten Disord* 2012 Aug; 16(6): 530-2.
- Niederhofer H. «Treating ADHD with agomelatine». *J Atten Disord* 2012 May; 16(4): 346-8.
- Nigg JT. «Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes». *Clin Psychol Rev* 2013 Mar; 33(2): 215-28.
- Noble GS, O'Laughlin L, Brubaker B. «Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disturbances: consideration of parental influence». *Behav Sleep Med* 2011 Dec 28; 10(1): 41-53.
- Olbrich D, Dittmar M. «Older poor-sleeping women display a smaller evening increase in melatonin secretion and lower values of melatonin and core body temperature than good sleepers». *Chronobiol Int* 2011 Oct; 28(8): 681-9.



- Oosterloo M, Lammers GJ, Overeem S, de Noord I, Kooij JJ. «Possible confusion between primary hypersomnia and adult attention-deficit/hyperactivity disorder». *Psychiatry Res* 2006 Aug 30; 143(2-3): 293-7.
- Owens J.A. «The ADHD and sleep conundrum: a review». *J Dev Behav Pediatr* 2005 Aug; 26(4): 312-22.
- Owens JA, Maxim R, Nobile C, McGuinn M, Msall M. «Parental and self-report of sleep in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000 Jun; 154(6): 549-55.
- Owens JA, Mehlenbeck R, Lee J, King MM. «Effect of weight, sleep duration, and comorbid sleep disorders on behavioral outcomes in children with sleep-disordered breathing». *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008 Apr; 162(4): 313-21.
- Owens JA, Rosen CL, Mindell JA, Kirchner HL. «Use of pharmacotherapy for insomnia in child psychiatry practice: A national survey». *Sleep Med* 2010 Aug; 11(7): 692-700.
- Owens JA, Rosen CL, Mindell JA. «Medication use in the treatment of pediatric insomnia: results of a survey of community-based pediatricians.» *Pediatrics* 2003 May; 111(5 Pt 1): e628-35.
- Paavonen EJ, Räikkönen K, Lahti J, Komsu N, Heinonen K, Pesonen AK, *et al.* «Short sleep duration and behavioral symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder in healthy 7- to 8-year-old children». *Pediatrics* 2009 May; 123(5): e857-64.
- Pandi-Perumal SR, Smits M, Spence W, Srinivasan V, Cardinali DP, Lowe AD, Kayumov L. «Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders». *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2007 Jan 30; 31(1): 1-11.
- Pandi-Perumal SR, Srinivasan V, Spence DW, Cardinali DP. «Role of the melatonin system in the control of sleep: therapeutic implications». *CNS Drugs* 2007; 21(12): 995-1018.
- Pandi-Perumal SR, Trakht I, Srinivasan V, Spence DW, Maestroni GJ, Zisapel N, Cardinali DP. «Physiological effects of melatonin: role of melatonin receptors and signal transduction pathways». *Prog Neurobiol* 2008 Jul; 85(3): 335-53.
- Panpue D. «Evolution of temporal order in living organisms.» *Journa lof Circadian Rhythms* 2005; 3 (7): 53-66.
- Papaioannou I, Twigg GL, Kemp M, Roughton M, Hooper J, Morrell MJ, Polkey MI. «Melatonin concentration as a marker of the circadian phase in patients with obstructive sleep apnoea». *Sleep Med* 2012 Feb; 13(2): 167-71.

- Passali D, Passali FM, Cambi J, Bellussi L. «Role of adenotonsillectomy in OSAS children and behavioural disturbance». *Otolaryngol Pol* 2013 Jul-Aug; 67(4): 187-91.
- Paul MA, Gray GW, Lieberman HR, Love RJ, Miller JC, Trouborst M, Arendt J. «Phase advance with separate and combined melatonin and light treatment». *Psychopharmacology (Berl)* 2011 Mar; 214(2): 515-23.
- Paul MA, Miller JC, Gray GW, Love RJ, Lieberman HR, Arendt J. «Melatonin treatment for eastward and westward travel preparation». *Psychopharmacology (Berl)* 2010 Feb; 208(3): 377-86.
- Paul MA, Miller JC, Love RJ, Lieberman H, Blazeski S, Arendt J. «Timing light treatment for eastward and westward travel preparation». *Chronobiol Int* 2009 Jul; 26(5): 867-90.
- Peixoto CA, da Silva AG, Carskadon MA, Louzada FM. «Adolescents living in homes without electric lighting have earlier sleep times». *Behav Sleep Med* 2009; 7(2): 73-80.
- Pelsser LM, Frankena K, Buitelaar JK, Rommelse NN. «Effects of food on physical and sleep complaints in children with ADHD: a randomised controlled pilot study». *Eur J Pediatr* 2010 Sep; 169(9): 1129-38.
- Pérez-Rico C, de la Villa P, Blanco R, Germain F, Paz-Moreno J, Arribas-Gómez I. «Alterations in nocturnal melatonin secretion in patients with optic neuropathies». *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2009 May; 84(5): 251-7.
- Petit D, Touchette E, Tremblay RE, Boivin M, Montplaisir J. «Dyssomnias and parasomnias in early childhood». *Pediatrics* 2007 May; 119(5): e1016-25.
- Picchiatti MA, Picchiatti DL, England SJ, Walters AS, Couvadelli BV, Lewin DS, Hening W. «Children show individual night-to-night variability of periodic limb movements in sleep». *Sleep* 2009 Apr 1; 32(4): 530-5.
- Pineda DA, Lopera F, Palacio JD. «Prevalence estimations of attention-deficit /hyperactivity disorder: differential diagnoses and comorbidities in a Colombian sample». *Int J Neurosci* 2003; 113: 49-71.
- Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. «The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis.» *Am J Psychiatry* 2007 Jun; 164(6): 942-8.
- Příhodová I, Paclt I, Kemlink D, Nevšimalová S. «Sleep microstructure is not altered in children with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD)». *Physiol Res* 2012; 61(1): 125-33.
- Prihodova I, Paclt I, Kemlink D, Skibova J, Ptacek R, Nevsimalova S. «Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a two-night

- polysomnographic study with a multiple sleep latency test». *Sleep Med* 2010 Oct; 11(9): 922-8.
- Prince JB, Wilens TE, Biederman J, Spencer TJ, Wozniak JR. «Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder: a systematic chart review of 62 cases». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 599-605.
- Prospero-García O, Drucker Colin R. «Control neural del ciclo vigilia sueño: mecanismos neurofisiológicos y neuroquímicos. Factores inductores del sueño». En "*Sueño y procesos cognitivos*", de Ramos-Platón MJ. Madrid: Síntesis; 1996. p131-160.
- Prospero-García O, Guzmán K, Méndez-Díaz M, Herrera-Solis A, Ruiz-Contreras A. «Genes del sueño». *Rev Neurol* 2009; 48 (4): 199-206.
- Pullman RE, Roepke SE, Duffy JF. «Laboratory validation of an in-home method for assessing circadian phase using dim light melatonin onset (DLMO)». *Sleep Med* 2012 Jun; 13(6): 703-6.
- Quintero Gutiérrez del Álamo FJ, Herrera Pino JA, Correas Lauffer J, San Sebastián Cabases J, García Campos N, Loro López M. «Características clínicas del trastorno por déficit de atención e hiperactividad en la infancia». En "*Trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) a lo largo de la vida*", de Correas Lauffer J, Quintero Lumbreras FJ. Quintero Gutiérrez del Álamo FJ. Barcelona: Elsevier España SL; 2009. p133-146.
- Rahman SA, Kayumov L, Tchmoutina EA, Shapiro CM. «Clinical efficacy of dim light melatonin onset testing in diagnosing delayed sleep phase syndrome». *Sleep Med* 2009 May;10(5): 549-55.
- Rappley M.D. «Attention Deficit- Hyperactivity Disorder». *N Engl J Med* 2005; 352: 165-173.
- Reebye PN, Elbe D. «The role of pharmacotherapy in the management of self-regulation difficulties in young children». *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009 May; 18(2): 150-9.
- Reiter R, Tang L, Garcia JJ, Muñoz-Hoyos A. «Pharmacological actions of melatonin in oxygen radical pathophysiology». *Life Sci* 1997; 60(25): 2255-71.
- Reiter RJ, Manchester LC, Tan DX. «Neurotoxins: free radical mechanisms and melatonin protection». *Curr Neuropharmacol* 2010 Sep; 8(3): 194-210.
- Reiter RJ. «The mammalian pineal gland: structure and function». *Am J Anat* 1981 Dec; 162(4): 287-313.
- Rial R.V, Akaârir M, Gamundí A, Nicolau C, Garau C et al. «Evolution of wakefulness, sleep and hibernation: From reptiles to mammals». *Neurosci Biobehav Rev* 2010 Jul; 34(8): 1144-60.

- Rietveld, W.J. «The circadian network and feedback loops to the circadian oscillator any functional importance to its control function». *J Interd Cycle Res* 1992; 23: 140-142.
- Ringli M, Souissi S, Kurth S, Brandeis D, Jenni OG, Huber R. «Topography of sleep slow wave activity in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Cortex* 2013 Jan; 49(1): 340-7.
- Robson WL. «Current management of nocturnal enuresis». *Curr Opin Urol* 2008 Jul; 18(4): 425-30.
- Rodenhiser D, Mann M. «Epigenetics and human disease :Translating basic biology into clinical applications». *CMAJ* 2006; 174(3): 341-348.
- Rodopman-Arman A, Perdahli-Fiş N, Ekinci O, Berkem M. «Sleep habits, parasomnias and associated behaviors in school children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)». *Turk J Pediatr* 2011 Jul-Aug; 53(4): 397-403.
- Rodriguez-Quirós J, Morcillo Peñalver MC, Loureino Gonzalez A, Quintero Gutiérrez del Álamo FJ, Correas Lauffer J. «Epidemiología del trastorno por déficit de atención e hiperactividad». En "*Trastorno por déficit de atención e hiperactividad ( TDAH) a lo largo de la vida*", de Quintero Gutiérrez del Álamo FJ, Correas Lauffer J, Quintero Lumbreras FJ. Barcelona: Elsevier España SL; 2009. p101-109
- Rosello B, Amado L, Bo RM. «Patrones de comorbilidad en los distintos subtipos de niños con trastornos por déficit de atención con hiperactividad.» En "*Trastorno por déficit de atención con hiperactividad*", de Mulas F. Barcelona: Viguera Editores SL; 2004. p 109-124
- Roselló B, García-Castellar R, Tárraga-Mínguez R, Mulas F. «The role played by parents in the development and learning of children with attention deficit hyperactivity disorder». *Rev Neurol* 2003 Feb; 36 Suppl 1: S79-84.
- Roselló B, Pitarch I, Abad L. «The course of behaviour changes in children with attention deficit and hyperactivity after drug treatment». *Rev Neurol* 2002 Feb; 34 Suppl 1: S82-90.
- Rugino TA. «Effect on Primary Sleep Disorders When Children With ADHD Are Administered Guanfacine Extended Release». *J Atten Disord* 2014; Nov 6. [Epub ahead of print].
- Sahin U, Ozturk O, Ozturk M, Songur N, Bircan A, Akkaya A. «Habitual snoring in primary school children: prevalence and association with sleep-related disorders and school performance». *Med Princ Pract* 2009; 18(6): 458-65.
- Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J. «Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48: 155-165.

- Sánchez González, E., A. Carrascosa Lezcano, J.M. Fernández García, A. Ferrández Longás, D. López de Lara, y J.P. López-Siguero. «Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso». *An Pediatr (Barc)* 2011; 74: 193.
- Sangal RB, Blumer JL, Lankford DA, Grinnell TA, Huang H. «Eszopiclone for insomnia associated with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Pediatrics* 2014 Oct; 134(4): e1095-103.
- Sangal RB, Owens J, Allen AJ, Sutton V, Schuh K, Kelsey D. «Effects of atomoxetine and methylphenidate on sleep in children with ADHD». *Sleep* 2006; 29: 1573–1585.
- Sangal RB, Owens JA, Sangal J. «Patients with attention-deficit/hyperactivity disorder without observed apneic episodes in sleep or daytime sleepiness have normal sleep on polysomnography». *Sleep* 2005 Sep 1; 28(9):1143-8.
- Santisteban JA, Stein MA, Bergmame L, Gruber R. «Effect of extended-release dexamethylphenidate and mixed amphetamine salts on sleep: a double-blind, randomized, crossover study in youth with attention-deficit hyperactivity disorder». *CNS Drugs* 2014 Sep; 28(9): 825-33.
- Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. «The hypothalamic integrator for circadian rhythms». *Trends Neurosci* 2005 Mar; 28(3): 152-7.
- Sasot-Llevadot J, Ibáñez-Bordas RM, Soto-López A, Montañés-Rada F, Gastaminza-Pérez X, Alda-Díez JA, et. al. «GEITDAH consensus on conduct disorders in children and adolescents». *Rev Neurol* 2015 Aug 16; 61(4): 167-82.
- Satoh K, Mishima K, Inoue Y, Ebisawa T, Shimizu T. «Two pedigrees of familial advanced sleep phase syndrome in Japan». *Sleep* 2003 Jun 15; 26(4): 416-7.
- Saxvig IW, Wilhelmsen-Langeland A, Pallesen S, Vedaa O, Nordhus IH, Bjorvatn B. «A randomized controlled trial with bright light and melatonin for delayed sleep phase disorder: effects on subjective and objective sleep». *Chronobiol Int* 2014 Feb; 31(1): 72-86.
- Schmidt RE, Gay P, Ghisletta P, VAN DER Linden M. «Linking impulsivity to dysfunctional thought control and insomnia: a structural equation model». *J Sleep Res* 2010 Mar; 19(1 Pt 1): 3-11.
- Schneider BN, Enenbach M. «Managing the risks of ADHD treatments». *Curr Psychiatry Rep* 2014 Oct; 16(10): 479.
- Schneider HE, Lam JC, Mahone EM. «Sleep disturbance and neuropsychological function in young children with ADHD». *Child Neuropsychol* 2015 Mar; 13: 1-14.
- Schredl M, Sartorius H. «Dream recall and dream content in children with attention deficit/hyperactivity disorder». *Child Psychiatry Hum Dev* 2010 Apr; 41(2): 230-8.

- Scott N, Blair PS, Emond AM, Fleming PJ, Humphreys JS, Henderson J, Gringras P. «Sleep patterns in children with ADHD: a population-based cohort study from birth to 11 years». *J Sleep Res* 2013 April; 22(2): 121-128.
- Seidner G, Robinson JE, Wu M, Worden K, Masek P, Roberts SW, *et al.* «Identification of Neurons with a Privileged Role in Sleep Homeostasis in *Drosophila melanogaster*». *Curr Biol* 2015 Nov 16; 25(22): 2928-38.
- Setyawan J, Fridman M, Grebla R, Harpin V, Korst LM, Quintero J. «Variation in Presentation, Diagnosis, and Management of Children and Adolescents With ADHD Across European Countries». *J Atten Disord*. 2015 Aug 5. pii: 1087054715597410. [Epub ahead of print
- Sharkey KM, Carskadon MA, Figueiro MG, Zhu Y, Rea MS. «Effects of an advanced sleep schedule and morning short wavelength light exposure on circadian phase in young adults with late sleep schedules». *Sleep Med* 2011 Aug;12(7): 685-92.
- Sharkey KM, Pearlstein TB, Carskadon MA. «Circadian phase shifts and mood across the perinatal period in women with a history of major depressive disorder: a preliminary communication». *J Affect Disord* 2013 Sep 25; 150(3): 1103-8.
- Sharp SI, McQuillin A, Gurling HM. «Genetics of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)». *Neuropharmacology* 2009 Dec; 57(7-8): 590-600.
- Sharp WS, Gottesman RF, Greenstein DK, Ebens CL, Rapoport JL, Castellanos FX. «Monozygotic twins discordant for attention-deficit/hyperactivity disorder: ascertainment and clinical characteristics». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003 Jan; 42(1): 93-7.
- Shekleton JA, Parcell DL, Redman JR, Phipps-Nelson J, Ponsford JL, Rajaratnam SM. «Sleep disturbance and melatonin levels following traumatic brain injury». *Neurology* 2010 May 25; 74(21): 1732-8.
- Shekleton JA, Rajaratnam SM, Gooley JJ, Van Reen E, Czeisler CA, Lockley SW. «Improved neurobehavioral performance during the wake maintenance zone». *J Clin Sleep Med* 2013 Apr 15; 9(4): 353-62.
- Shinohara H, Kodama H. «Relationship between circadian salivary melatonin levels and sleep-wake behavior in infants». *Pediatr Int* 2011 Feb; 53(1): 29-35.
- Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, Condurso R, Germanò E, Gervasi G, Siracusano R, Vita G, Bramanti P. «Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography». *Sleep Med* 2009 Dec; 10(10): 1132-8.

- Sivertsen B, Harvey AG, Pallesen S, Hysing M. «Mental health problems in adolescents with delayed sleep phase: results from a large population-based study in Norway». *J Sleep Res* 2015 Feb; 24(1): 11-8.
- Sivri RÇ, Bilgiç A. «Methylphenidate-induced awake bruxism: a case report». *Clin Neuropharmacol* 2015 Mar-Apr; 38(2): 60-1.
- Skene DJ, Deacon S, Arendt J. «Use of melatonin in circadian rhythm disorders and following phase shifts». *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 1996; 56(1): 359-62.
- Sletten TL, Segal AY, Flynn-Evans EE, Lockley SW, Rajaratnam SM. «Inter-Individual Differences in Neurobehavioural Impairment following Sleep Restriction Are Associated with Circadian Rhythm Phase». *PLoS One* 2015 Jun 4; 10(6): e0128273.
- Sletten TL, Vincenzi S, Redman JR, Lockley SW, Rajaratnam SM. «Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm». *Front Neurol* 2010 Nov 1; article 137.
- Smith G Elliot. «Thomas Vicary Lecture on the Significance of Anatomy». *Br Med J* 1926 Nov 6; 2(3435): 815-819.
- Smith MR, Eastman CI. «Night shift performance is improved by a compromise circadian phase position: study 3. Circadian phase after 7 night shifts with an intervening weekend off». *Sleep* 2008 Dec; 31(12): 1639-45.
- Smith MR, Lee C, Crowley SJ, Fogg LF, Eastman CI. «Morning melatonin has limited benefit as a soporific for daytime sleep after night work». *Chronobiol Int* 2005; 22(5): 873-88.
- Smits MG, Nagtegaal EE, van der Heijden J, Coenen AM, Kerkhof GA. «Melatonin for chronic sleep onset insomnia in children: a randomized placebo-controlled trial». *J Child Neurol* 2001 Feb; 16(2): 86-92.
- Smits MG, van Stel HF, van der Heijden K, Meijer AM, Coenen AM, Kerkhof GA. «Melatonin improves health status and sleep in children with idiopathic chronic sleep-onset insomnia: a randomized placebo-controlled trial». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003 Nov; 42(11): 1286-93.
- Sohlberg MM, Mateer CA. «*Introduction to cognitive rehabilitation*». Nueva York: Guilford Press; 1989.
- Soutullo Esperón C, San Sebastián Cabasés J, Miranda Vicario EM<sup>a</sup>, Figueroa Quintana A. «Psicofarmacología del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH): estimulantes.» En *Guía básica de Psicofarmacología del TDAH*, de Soutullo Esperón. Madrid: Springer SBM Spain SAU; 2012. p345-380

- Spruyt K, Gozal D. «Sleep disturbances in children with attention-deficit/hyperactivity disorder». *Expert Rev Neurother* 2011 Apr; 11(4): 565-77.
- Staller J, Faraone SV. «Attention-deficit hyperactivity disorder in girls: epidemiology and management». *CNS Drugs* 2006; 20: 107-23.
- Steele DL, Rajaratnam SM, Redman JR, Ponsford JL. «The effect of traumatic brain injury on the timing of sleep». *Chronobiol Int* 2005; 22(1): 89-105.
- Stein MA, Weiss M, Hlavaty L. «ADHD treatments, sleep, and sleep problems: complex associations». *Neurotherapeutics* 2012 Jul; 9(3): 509-17.
- Steinsbekk S, Wichstrøm L. «Stability of sleep disorders from preschool to first grade and their bidirectional relationship with psychiatric symptoms». *J Dev Behav Pediatr* 2015 May; 36(4): 243-51.
- Stepanova I, Nevsimalova S, Hanusova J. «Rhythmic movement disorder in sleep persisting into childhood and adulthood». *Sleep* 2005; 28: 851-7.
- Stephens RJ, Chung SA, Jovanovic D, Guerra R, Stephens B, Sandor P, Shapiro CM. «Relationship between polysomnographic sleep architecture and behavior in medication-free children with TS, ADHD, TS and ADHD, and controls». *J Dev Behav Pediatr* 2013 Nov-Dec; 34(9): 688-96.
- Strohl MP. «Bradley's Bensedrine studies on children with behavioral disorders». *Yale J Biol Med* 2011 Mar; 84(1): 27-33.
- Sung V, Hiscock H, Sciberras E, Efron D. «Sleep problems in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: prevalence and the effect on the child and family». *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008 Apr; 162(4): 336-42.
- Surman CB, Adamson JJ, Petty C, Biederman J, Kenealy DC, Levine M, Mick E, Faraone SV. «Association between attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep impairment in adulthood: evidence from a large controlled study». *J Clin Psychiatry* 2009 Nov; 70(11): 1523-9.
- Szeinberg A, Borodkin K, Dagan Y. «Melatonin treatment in adolescents with delayed sleep phase syndrome». *Clin Pediatr (Phila)* 2006 Nov; 45(9): 809-18.
- Tanner JM. . «Issues and advances in adolescent growth and development». *J Adolesc Health Care* 1987 Nov; 8(6): 470-8.



- Taurines R, Schmitt J, Renner T, Conner AC, Warnke A, Romanos M. «Developmental comorbidity in attention-deficit/hyperactivity disorder». *Atten Defic Hyperact Disord* 2010 Dec; 2(4): 267-89.
- Taylor DJ, Jenni OG, Acebo C, Carskadon MA. «Sleep tendency during extended wakefulness: insights into adolescent sleep regulation and behavior». *J Sleep Res* 2005 Sep; 14(3):239-44.
- Teva Galán M.D. *Tesis doctoral: «Estudio de los factores de riesgo asociados al trastorno por déficit de atención e hiperactividad»*. Alicante: Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández; 2009.
- Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. «Genetic basis of attention deficit and hyperactivity». *Br J Psychiatry* 1999 Feb; 174: 105-11.
- Ting H, Wong RH, Yang HJ, Lee SP, Lee SD, Wang L. «Sleep-disordered breathing, behavior, and academic performance in Taiwan schoolchildren». *Sleep Breath* 2011 Jan; 15(1): 91-8
- Tobaiqy M, Stewart D, Helms PJ, Bond C, Lee AJ, Bateman N, McCaig D, McLay J. «A pilot study to evaluate a community pharmacy-based monitoring system to identify adverse drug reactions associated with paediatric medicines use». *Eur J Clin Pharmacol* 2010 Jun; 66(6): 627-32.
- Tomás Vila M, Aleu Pérez-Gramunt M, Beseler Soto B, Benac Prefasi M, Pantoja Martínez J, Pitarch Castellano I. «Methylphenidate and sleep: Results of a multicentre study on a population of children with attention deficit hyperactivity disorder». *An Pediatr (Barc)* 2010 Aug; 73(2): 78-83.
- Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B, Revert Gomar M, Sala Langa MJ, Uribe Larrea Sierra AI. «Attention-deficit/hyperactivity disorder and sleep disturbances. Results of an epidemiological study in schoolchildren in Gandia, Spain». *An Pediatr (Barc)* 2008 Sep; 69(3): 251-7.
- Tomás Vila M, Miralles Torres A, Beseler Soto B. «Spanish version of the Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ). A useful instrument in investigation of sleep disturbances in childhood. Reliability analysis». *An Pediatr (Barc)* 2007 Feb; 66(2): 121-8.
- Touchette E, Côté SM, Petit D, Liu X, Boivin M, Falissard B, Tremblay RE, Montplaisir JY. «Short nighttime sleep-duration and hyperactivity trajectories in early childhood». *Pediatrics* 2009 Nov; 124(5): e985-93.
- Tuli HS, Kashyap D, Sharma AK, Sandhu SS. «Molecular aspects of melatonin (MLT)-mediated therapeutic effects». *Life Sci*. 2015 Aug 15; 135: 147-57.

- Uberos J, Augustin Morales MC, Molina Carballo A, Florido J, Narbona E, Muñoz Hoyos A. «Normalization of the sleep-wake pattern and melatonin and 6-sulphatoxy-melatonin levels after a therapeutic trial with melatonin in children with severe epilepsy». *J Pineal Res* 2011 Mar; 50(2): 192-6.
- Uberos J, Romero J, Molina Carballo A, Muñoz Hoyos A. «Melatonin and elimination of kynurenines in children with Down's syndrome». *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010 Mar; 23(3): 277-82.
- van der Heijden KB, Smits MG, van Someren EJ, Boudewijn Gunning W. «Prediction of melatonin efficacy by pretreatment dim light melatonin onset in children with idiopathic chronic sleep onset insomnia». *J Sleep Res* 2005 Jun; 14(2): 187-94.
- Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Gunning WB. «Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder». *Chronobiol Int* 2005; 22(3): 559-70.
- Van der Heijden KB, Smits MG, Van Someren EJ, Ridderinkhof KR, Gunning WB. «Effect of melatonin on sleep, behavior, and cognition in ADHD and chronic sleep-onset insomnia». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007 Feb; 46(2): 233-41.
- van Geijlswijk IM, van der Heijden KB, Egberts AC, Korzilius HP, Smits MG. «Dose finding of melatonin for chronic idiopathic childhood sleep onset insomnia: an RCT». *Psychopharmacology (Berl)* 2010 Oct; 212(3): 379-91.
- Van Herzeele C, Dhondt K, Roels SP, Raes A, Groen LA, Hoebeke P, Walle JV. «Neuropsychological functioning related to specific characteristics of nocturnal enuresis». *J Pediatr Urol* 2015 Aug; 11(4): 208.e1-6.
- van Heukelom RO, Prins JB, Smits MG, Bleijenberg G. «Influence of melatonin on fatigue severity in patients with chronic fatigue syndrome and late melatonin secretion». *Eur J Neurol* 2006 Jan; 13(1):55-60.
- van Rooij D, Hoekstra PJ, Bralten J, Hakobjan M, Oosterlaan J, Franke B, et al. «Influence of DAT1 and COMT variants on neural activation during response inhibition in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder and healthy controls». *Psychol Med* 2015 Nov; 45(15): 3159-70.
- Van Veen MM, Kooij JJ, Boonstra AM, Gordijn MC, Van Someren EJ. «Delayed circadian rhythm in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic sleep-onset insomnia». *Biol Psychiatry* 2010 Jun 1; 67(11): 1091-6.
- Vancouver, Normas de. [http://www.fisterra.com/recursos\\_web/mbe/vancouver.asp](http://www.fisterra.com/recursos_web/mbe/vancouver.asp). 2000.

- Vecsey CG, Baillie GS, Jaganath D, Havekes R, Daniels A, Wimmer M, et.al. «Sleep deprivation impairs cAMP signalling in the hippocampus». *Nature* 2009 Oct 22; 461(7267): 1122-5.
- Velásquez- Tirado JD, Peña JA. «Evidencia actual sobre la atomoxetina. Alternativa terapéutica para el trastorno por déficit de atención e hiperactividad». *Rev Neurol* 2005; 41: 493-500.
- Velluti R.A, Pedemonte M. «El sistema auditivo en el ciclo sueño-vigilia». *Rev Neurol* 2005; 41: 280-286.
- Vetrayan J, Othman S, Victor Paulraj SJ. «Case Series: Evaluation of Behavioral Sleep Intervention for Medicated Children With ADHD». *J Atten Disord* 2013 Mar 25. [Epub ahead of print].
- Voinescu BI, Szentagotai A, David D. «Sleep disturbance, circadian preference and symptoms of adult attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)». *J Neural Transm* 2012 Oct; 119(10): 1195-204.
- Voultsios A, Kennaway DJ, Dawson D. «Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin». *J Biol Rhythms* 1997 Oct; 12(5): 457-66.
- Vriend J, Reiter RJ. «Breast cancer cells: Modulation by melatonin and the ubiquitin-proteasome system - A review». *Mol Cell Endocrinol* 2015 Dec 5; 417: 1-9.
- Walters AS, Silvestri R, Zucconi M, Chandrashekariah R, Konofal E. «Review of the possible relationship and hypothetical links between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and the simple sleep related movement disorders, parasomnias, hypersomnias, and circadian rhythm disorders». *J Clin Sleep Med* 2008 Dec 15; 4(6): 591-600.
- Webb EA, O'Reilly MA, Orgill J, Dale N, Salt A, Gringras P, Dattani MT. «Rest-activity disturbances in children with septo-optic dysplasia characterized by actigraphy and 24-hour plasma melatonin profiles». *J Clin Endocrinol Metab* 2010 Oct; 95(10): E198-203.
- Wei JL, Bond J, Mayo MS, Smith HJ, Reese M, Weatherly RA. «Improved behavior and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing: long-term follow-up». *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2009 Jul; 135(7): 642-6.
- Weintraub Y, Singer S, Alexander D, Hacham S, Menuchin G, Lubetzky R, Steinberg DM, Pinhas-Hamiel O. «Enuresis--an unattended comorbidity of childhood obesity». *Int J Obes (Lond)* 2013 Jan; 37(1): 75-8.
- Weiss MD, Salpekar J. «Sleep problems in the child with attention-deficit hyperactivity disorder: defining aetiology and appropriate treatments». *CNS Drugs* 2010 Oct; 24(10): 811-28.

- Weiss MD, Wasdell MB, Bomben MM, Rea KJ, Freeman RD. «Sleep hygiene and melatonin treatment for children and adolescents with ADHD and initial insomnia». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006 May; 45(5): 512-9.
- Wender P.H. «*Minimal brain dysfunction in children*». Nueva York: John Wiley & Sons; 1971.
- Wiebe S, Carrier J, Frenette S, Gruber R. «Sleep and sleepiness in children with attention deficit/hyperactivity disorder and controls». *J Sleep Res* 2013 Feb; 22(1): 41-9.
- Wilens TE, Biederman J, Spencer T. «Clonidine for sleep disturbances associated with attention-deficit hyperactivity disorder». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1994; 33: 424-426.
- Williams JH, Ross L. «Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review». *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007 Jun; 16(4): 243-53.
- Willoughby MT, Angold A, Egger HL. «Parent-reported attention-deficit/hyperactivity disorder symptomatology and sleep problems in a preschool-age pediatric clinic sample». *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2008 Sep; 47(9): 1086-94.
- Wirojanan J, Jacquemont S, Diaz R, Bacalman S, Anders TF, Hagerman RJ, Goodlin-Jones BL. «The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome». *J Clin Sleep Med* 2009 Apr 15; 5(2): 145-50.
- Wood DR, Reimherr FW, Wender PW. «Diagnosis and treatment of minimal brain dysfunction in adults: A preliminary report». *Arch. Gen. Psychiatry* 1976; 33: 1453-60.
- World Health Organization. «International Classification of Diseases and Health Related Problems, Tenth Revision (ICD-10)». Geneva 1992.
- Wright B, Sims D, Smart S, Alwazeer A, Alderson-Day B, Allgar V, et. al. «Melatonin versus placebo in children with autism spectrum conditions and severe sleep problems not amenable to behaviour management strategies: a randomised controlled crossover trial». *J Autism Dev Disord* 2011 Feb; 41(2): 175-84.
- Wurtman RJ, Axelrod J. «The pineal gland». *Sci Am* 1965 Jul; 213: 50-60.
- Wyatt JK, Stepanski EJ, Kirkby J. «Circadian phase in delayed sleep phase syndrome: predictors and temporal stability across multiple assessments». *Sleep* 2006 Aug; 29(8):1075-80.
- Wyatt JK. «Circadian rhythm sleep disorders». *Pediatr Clin North Am* 2011 Jun; 58(3): 621-35.
- Yang TK, Guo YJ, Chang HC, Yang HJ, Huang KH. «Attention deficit-hyperactivity disorder symptoms and daytime voiding symptoms in children with primary enuresis: an observational study

- to evaluate the effectiveness of desmopressin treatment». *ScientificWorldJournal* 2015; 356121. Epub 2015 Mar 17.
- Yildiz O, Sismanlar SG, Memik NC, Karakaya I, Agaoglu B. «Atomoxetine and methylphenidate treatment in children with ADHD: the efficacy, tolerability and effects on executive functions». *Child Psychiatry Hum Dev* 2011; 42: 257-269.
- Yoon SY, Jain UR, Shapiro CM. «Sleep in attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adults: past, present, and future». *Sleep Med Rev* 2012 Aug; 16(4): 371-88.
- Yoon SY, Jain UR, Shapiro CM. «Sleep and daytime function in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: subtype differences». *Sleep Med* 2013 Jul; 14(7): 648-55.
- Yüce M, Karabekiroğlu K, Say GN, Müjdeci M, Oran M. «Buspirone use in the treatment of atomoxetine-induced bruxism». *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2013 Nov; 23(9): 634-5.
- Zee PC, Attarian H, Videnovic A. «Circadian rhythm abnormalities». *Continuum (Minneapolis)* 2013 Feb; 19 (1 Sleep Disorders): 132-47.
- Zee J. «The brain's master circadian clock. Implication and opportunities for therapy of sleep disorders». *Sleep Medicine Review* 2007; 11: 59-70.
- Zele AJ, Feigl B, Smith SS, Markwell EL. «The circadian response of intrinsically photosensitive retinal ganglion cells». *PLoS One* 2011 Mar 14; 6(3): e17860.
- Zeman, A. «Consciousness». *Brain* 2001; 124: 1263-89.
- Zhu Y, Fu A, Hoffman AE, Figueiro MG, Carskadon MA, Sharkey KM, Rea MS. «Advanced sleep schedules affect circadian gene expression in young adults with delayed sleep schedules». *Sleep Med*. 2013 May; 14 (5): 449-55.